



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ:
ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗ
ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ

ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΠΡΟΤΥΠΩΝ ΚΑΙ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΝ
ΣΕ ΜΗ – ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΕΣ

.....

Αλληλεπιδράσεις του Διατροφικού Σκορ με τους Πολυμορφισμούς
rs 4607517 που βρίσκεται κοντά στο γονίδιο GCK & rs 11708067 που βρίσκεται κοντά στο γονίδιο ADCY5
στα Επίπεδα Γλυκόζης Νηστείας σε μη – διαβητικούς ενήλικες.

[Μέρος της Μελέτης THISEAS]

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ: ΚΑΡΙΑΚΛΗ ΒΑΣΙΛΙΚΗ – ΕΙΡΗΝΗ
Α.Μ. 428918

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: Γ. ΔΕΛΟΥΣΗΣ:

Αναπληρωτής Καθηγητής Κυτταρικής και Μοριακής Βιολογίας του Ανθρώπου
Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας – Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Ε. ΠΟΛΥΧΡΟΝΟΠΟΥΛΟΣ:

Αναπληρωτής Καθηγητής Διαιτολογίας – Διατροφής και Προληπτικής Ιατρικής
Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας – Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

P. TENTA:

Λέκτορας Φυσιολογίας του Ανθρώπου

Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας – Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

ΚΑΛΛΙΘΕΑ 2011

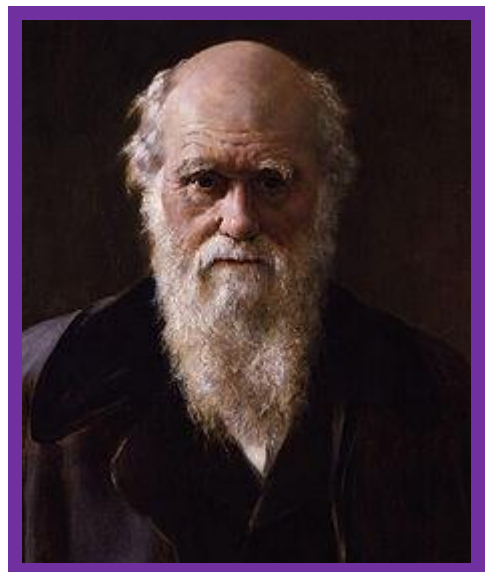
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Γεώργιο Δεδούση για την ευκαιρία που μου έδωσε να ασχοληθώ με την έρευνα στον τομέα της Διατροφογενωμικής και της Διατροφογενετικής. Τέλος, οφείλω ένα πολύ μεγάλο ευχαριστώ στην υποψήφια διδάκτορα του τμήματος Διαιτολογίας και Διατροφής του Χαροκοπέιου Πανεπιστήμιου, Μελίνα Δημητρίου, την οποία βαθιά ευχαριστώ για την εξαιρετική συνεργασία μας, νιώθοντας πραγματικά τυχερή που συνεργάστηκα μαζί της.

Αφιερώνω τη Μεταπτυχιακή Διατριβή μου στην Οικογένεια μου η οποία είναι πάντα δίπλα μου και με στηρίζει σε όλες τις επιλογές μου.

Κάρολος Ροβέρτος Δαρβίνος 1809 – 1882 !

[Charles Robert Darwin 1809 - 1882] !



Σκοπός δεν είναι να αποδείξεις τις γνώσεις σου,
σκοπός είναι να συνειδητοποιήσεις την άγνοιά σου
.....και από εκεί ξεκινάει η γνώση.

I.K.

Διατροφωγενωμική είναι η επιστήμη η οποία ερευνά το ρόλο που παίζουν τα θρεπτικά συστατικά των τροφίμων στο τρόπο με τον οποίο εκφράζονται τα γονίδια.

Διατροφωγενετική είναι η επιστήμη η οποία ερευνά το τρόπο με τον οποίο αντιδρά ο οργανισμός στα διάφορα θρεπτικά συστατικά, ανάλογα με το γονιδιακό υπόβαθρο που διαθέτει.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

σελίδα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	1
ABSTRACT.....	3
ΜΕΡΟΣ Α. ΘΕΩΤΗΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ	
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	5
2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ.....	6
2.1. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ.....	6
2.2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ.....	7
2.2.1. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ.....	8
3. ΡΥΘΜΙΣΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΣΤΟ ΑΙΜΑ.....	9
3.1. ΑΠΟΡΡΟΦΗΤΙΚΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΠΟΡΡΟΦΗΤΙΚΗ ΦΑΣΗ ΓΛΥΚΟΖΗΣ.....	10
3.2. ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΓΛΥΚΟΖΗΣ.....	11
3.2.1. ΠΑΓΚΡΕΑΣ.....	11
3.2.1.1. ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΗ ΟΡΜΟΝΗ: ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ.....	12
3.2.1.1.1. ΕΡΕΘΙΣΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΚΡΙΣΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ.....	12
3.2.1.1.2. ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ (ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ).....	13
3.2.1.1.3. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΣΤΟΥΣ ΙΣΤΟΥΣ.....	14
3.2.1.1.3.1. ΗΠΑΡ.....	14
3.2.1.1.3.2. ΜΥΪΚΟΣ ΙΣΤΟΣ.....	15
3.2.1.1.3.3. ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ.....	15
3.2.1.1.4. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΣΤΟΥΣ ΜΕΤΑΦΟΡΕΙΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ.....	16
3.2.1.1.5. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΝ.....	17
4. ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ (ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΑΝΤΙΣΤΑΣΗ).....	18
4.1. ΟΡΙΣΜΟΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ.....	18
4.2. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ.....	18
4.3. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ.....	19
5. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ.....	22
5.1. ΟΡΙΣΜΟΣ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ.....	22
5.2. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ.....	22
5.3. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ.....	23
5.3.1. ΔΥΣΑΝΟΧΗ ΣΤΗ ΓΛΥΚΟΖΗ.....	24
6. ΣΧΕΣΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2.....	24
7. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....	26
7.1. ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΙΜΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....	27
7.1.1. ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ.....	28
7.1.2. ΜΕΤΑΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ.....	28
7.1.2.1. ΕΝΕΡΓΕΙΑΚΗ ΠΡΟΣΛΗΨΗ.....	29
7.1.2.2. ΜΑΚΡΟΘΡΕΠΤΙΚΗ ΣΥΣΤΑΣΗ [ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΜΕΜΟΝΩΜΕΝΩΝ ΤΡΟΦΙΜΩΝ - ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ].....	29

7.1.2.2.1. ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΕΣ.....	29
7.1.2.2.1.1. ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ ΚΑΙ ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΟ ΦΟΡΤΙΟ.....	30
7.1.2.2.1.2. ΤΡΟΦΙΜΑ ΟΛΙΚΗΣ ΑΛΕΞΗΣ.....	32
7.1.2.2.2. ΛΙΠΟΣ.....	32
7.1.2.2.3. ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΑ ΚΑΙ ΛΙΠΟΥΣ ΣΤΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ.....	33
7.1.2.2.4. ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ.....	34
7.1.2.3. ΜΙΚΡΟΘΡΕΠΤΙΚΗ ΣΥΣΤΑΣΗ.....	34
7.1.2.3.1. ΧΡΩΜΙΟ, ΚΑΛΙΟ, ΜΑΓΝΗΣΙΟ, ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΣ.....	34
7.1.2.3.2. ΚΑΦΕΣ.....	35
7.1.2.3.3. ΠΟΤΑ ΠΛΟΥΣΙΑ ΣΕ ΖΑΧΑΡΗ.....	36
7.1.3. ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ.....	36
7.1.4. ΥΠΕΡΒΑΛΛΟΝ ΒΑΡΟΣ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ.....	37
7.1.5. ΔΥΣΑΝΟΧΗ ΣΤΗ ΓΛΥΚΟΖΗ.....	38
7.1.6. ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΑΛΚΟΟΛ.....	38
7.1.7. ΚΑΠΝΙΣΤΙΚΕΣ ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ.....	39
7.1.8. ΜΟΡΦΩΤΙΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ.....	39
7.2. ΜΗ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΙΜΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....	41
7.2.1. ΦΥΛΟ – ΗΛΙΚΙΑ – ΦΥΛΗ – ΕΘΝΙΚΟΤΗΤΑ.....	41
7.2.2. ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ.....	42
7.2.3. ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗ.....	43
8. ΓΛΥΚΟΚΙΝΑΣΗ [GLUCOKINASE - GCK].....	49
8.1. ΤΟ ΓΟΝΙΔΙΟ ΚΑΙ ΤΟ ΕΝΖΥΜΟ GCK.....	49
8.2. ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ GCK.....	51
9. ΑΔΕΝΥΛΙΚΗ ΚΥΚΛΑΣΗ [ADENYLATE CYCLASE 5 - ADCY5].....	52
9.1. ΤΟ ΓΟΝΙΔΙΟ ΚΑΙ ΤΟ ΕΝΖΥΜΟ ADCY5.....	52
9.2. ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ ADCY5.....	53
10 ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ.....	55
10.1 ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΠΡΟΤΥΠΩΝ.....	58
10.2. ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ.....	59
 <u>ΜΕΡΟΣ Β. ΣΚΟΠΟΣ – ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ – ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ</u>	
11. ΣΚΟΠΟΣ.....	62
12. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	63
12.1. ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	63
12.2. ΔΕΙΓΜΑ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	63
12.3. ΣΥΛΛΟΓΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ.....	64
12.3.1. ΑΙΜΟΛΗΨΙΑ.....	64
12.3.2. ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΑ.....	64
12.3.2.1. ΙΑΤΡΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ.....	65

12.3.2.2. ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ.....	65
12.3.2.3. ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ.....	65
12.3.2.3.1. ΥΨΟΣ.....	65
12.3.2.3.2. ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΒΑΡΟΣ.....	66
12.3.2.3.3. ΔΕΙΚΤΗΣ ΜΑΖΑΣ ΣΩΜΑΤΟΣ.....	66
12.3.2.3.4. ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ ΜΕΣΗΣ ΚΑΙ ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ ΙΣΧΥΟΥ.....	66
12.3.2.4. ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΚΑΙ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ ΤΟΥ ΤΡΟΠΟΥ ΖΩΗΣ.....	67
12.3.2.4.1. ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ.....	67
12.3.2.4.2. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΕΠΙΠΕΔΟΥ ΦΥΣΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ.....	68
12.3.2.4.3. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ.....	68
12.4. ΑΠΟΜΟΝΩΣΗ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΥΛΙΚΩΝ.....	69
12.5. ΓΟΝΟΤΥΠΗΣΗ ΜΕ ΜΙΚΡΟΣΥΣΤΟΙΧΙΕΣ ΤΟΥ DNA [MICROARRAYS DNA ANALYSIS].....	72
12.6. ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΥ ΠΡΟΤΥΠΟΥ.....	74
12.6.1. ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΥ ΔΕΙΚΤΗ.....	75
13. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	75
13.1 ΜΟΝΤΕΛΑ ΑΝΑΛΥΣΗΣ.....	76
<u>ΜΕΡΟΣ Γ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ</u>	
14. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	77
14.1. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ.....	77
14.2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΜΕΛΕΤΩΜΕΝΩΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΩΝ.....	77
14.2.1. ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΜΕΛΕΤΩΜΕΝΩΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΩΝ ΣΤΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ.....	77
14.3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΩΝ.....	79
14.3.1. ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	79
14.3.2. ΤΕΤΑΡΤΗΜΟΡΙΑ ΒΑΣΗ ΗΜΕΡΗΣΙΑΣ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΟΜΑΔΩΝ.....	81
14.3.3. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΥ ΣΚΟΡ.....	84
14.4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ ΣΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΓΥΚΟΖΗΣ ΝΗΣΤΕΙΑΣ.....	84
14.4.1. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΥ ΣΚΟΡ ΣΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΝΗΣΤΕΙΑΣ.....	84
14.4.2. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΩΝ ΚΑΙ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΥ ΣΚΟΡ & ΠΟΛΥΜΟΡΙΣΜΩΝ ΣΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΝΗΣΤΕΙΑΣ.....	86
14.4.2.1. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΥ rs4607517 ΠΟΥ ΒΡΙΣΚΕΤΑΙ ΚΟΝΤΑ ΣΤΟ ΓΟΝΙΔΙΟ GSK ΚΑΙ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΥ ΣΚΟΡ & ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΥ ΣΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΝΗΣΤΕΙΑΣ.....	87
14.4.2.2. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΥ rs11708067 ΠΟΥ ΒΡΙΣΚΕΤΑΙ ΚΟΝΤΑ ΣΤΟ ΓΟΝΙΔΙΟ ADCY5 ΚΑΙ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΥ ΣΚΟΡ & ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΥ ΣΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΝΗΣΤΕΙΑΣ.....	87
<u>ΜΕΡΟΣ Δ. ΣΥΖΗΤΗΣΗ</u>	88
<u>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</u>	92

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τις τελευταίες δεκαετίες ο σύγχρονος ελληνικός τρόπος ζωής έχει αφομοιώσει σε μεγάλο βαθμό τα αρνητικά χαρακτηριστικά του δυτικού τρόπου ζωής. Μια από τις σημαντικότερες αλλαγές που έχει υποστεί είναι η αποστροφή από το παραδοσιακό μεσογειακό τρόπο διατροφής και η υιοθέτηση δυτικών διατροφικών συνηθειών [1]. Οι επιπτώσεις της αλλαγής των διατροφικών συνηθειών απεικονίζονται στη δραματική αύξηση της συχνότητας εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης και σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, καταστάσεις οι οποίες χαρακτηρίζονται από τη μη φυσιολογική συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα [16]. Η εξέλιξη όμως της επιστήμης τις τελευταίες δεκαετίες έχει αναγνωρίσει ότι η μη φυσιολογική συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα δεν είναι μόνο αποτέλεσμα των μη υγιεινών διατροφικών συνηθειών, αλλά αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης της γενετικής προδιάθεσης και των περιβαλλοντικών παραγόντων [2]. Η εξέλιξη αυτή έχει κάνει επιτακτική την ανάγκη αναγνώρισης και μελέτης των τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου όπως είναι η διατροφή αλλά και των μη τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου όπως είναι η παρουσία συγκεκριμένων πολυμορφισμών στο γονίδιο του ανθρώπου που επιδρούν στην ομοίωση της γλυκόζης [2, 3].

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η αξιολόγηση της αλληλεπίδρασης δύο πολυμορφισμών, που εμπλέκονται στην αύξηση της γλυκόζης νηστείας, με το διατροφικό σκορ υιοθέτησης ή όχι υγιεινών διατροφικών συνηθειών, στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας σε δείγμα μη διαβητικών ενηλίκων. Σκοπός είναι να καθοριστεί κατά πόσον ένα υψηλότερο σκορ υιοθέτησης υγιεινών διατροφικών συνηθειών μπορεί να μετριάσει την αύξηση της γλυκόζης νηστείας που προκαλείται από τους υπό μελέτη πολυμορφισμούς. Οι υπό μελέτη πολυμορφισμοί είναι ο rs4607517 που βρίσκεται κοντά στο γονίδιο GCK και ο rs11708067 που βρίσκεται κοντά στο γονίδιο ADCY5.

Μεθοδολογία: Η παρούσα μελέτη αποτελεί μέρος της μελέτης THISEAS. Στη μελέτη THISEAS συμμετείχαν συνολικά 829 ενήλικα μη διαβητικά άτομα, εκ των οποίων μόνο οι 598 συμπλήρωσαν το ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης 172 τροφίμων προκειμένου να αξιολογηθεί η διατροφική τους πρόσληψη. Στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκε «εκ των προτέρων» ανάλυση και προέκυψε ένα θεωρητικό διατροφικό πρότυπο με υγιεινές και μη υγιεινές ομάδες τροφίμων. Η υιοθέτηση ή όχι υγιεινών διατροφικών συνηθειών αξιολογήθηκε μέσω του διατροφικού σκορ, σύμφωνα με το οποίο υψηλότερες τιμές δήλωναν μεγαλύτερο βαθμό υιοθετήσεις υγιεινών διατροφικών συνηθειών. Επίσης πραγματοποιήθηκαν εκτιμήσεις ανθρωπομετρικών δεικτών, φυσικής δραστηριότητας, καπνιστικών συνηθειών και μορφωτικού

επιπέδου. Παράλληλα με τη συμπλήρωση των ερωτηματολογίων πραγματοποιήθηκε και αιμοληψία. Στη συνέχεια έγινε βιοχημική και γενετική αξιολόγηση. Η γονοτύπηση πραγματοποιήθηκε με τη τεχνολογία των μικροσυστοιχιών του DNA. Στη συνέχεια μελετήθηκε η επίδραση του πολυμορφισμού rs4607517 που βρίσκεται κοντά στο γονίδιο GCK και του πολυμορφισμού rs11708067 που βρίσκεται κοντά στο γονίδιο ADCY5, στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας σε μη διαβητικούς ενήλικες, αλλά και η αλληλεπίδραση αυτών με το διατροφικό σκορ.

Στατιστική Ανάλυση: Η στατιστικά ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τα προγράμματα PASW (SPSS) 18.0 και PLINK 1.07. Επίσης χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα γραμμικής και λογαριθμικής παλινδρόμησης. Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας για την επίδραση του διατροφικού σκορ στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας και την αλληλεπίδραση του διατροφικού σκορ με τους πολυμορφισμούς στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας, ορίστηκε το $p < 0,05$.

Αποτελέσματα: Τα αποτελέσματα για την επίδραση του διατροφικού σκορ στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας, έδειξαν ότι η αύξηση του διατροφικού σκορ κατά 1 μονάδα τείνει να μειώσει τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας, επίδραση όμως η οποία δεν είναι στατιστικά σημαντική ($p > 0,05$). Τα αποτελέσματα για τον πολυμορφισμό rs4607517 που βρίσκεται κοντά στο γονίδιο GCK, έδειξαν πως στα άτομα που φέρουν ένα αντίγραφο του αλληλόμορφου κινδύνου A, οι τιμές γλυκόζης νηστείας είναι κατά 0,3202 mmol/l υψηλότερες, συγκριτικά με τα άτομα που φέρουν το φυσιολογικό αλληλόμορφο G ($p < 0,05$). Επίσης, τα αποτελέσματα για τον πολυμορφισμό rs11708067 που βρίσκεται κοντά στο γονίδιο ADCY5, έδειξαν πως στα άτομα που φέρουν ένα αντίγραφο του αλληλόμορφου κινδύνου A, οι τιμές γλυκόζης νηστείας είναι κατά 0,3373 mmol/l υψηλότερες, συγκριτικά με τα άτομα που φέρουν το φυσιολογικό αλληλόμορφο G ($p < 0,05$). Τα αποτελέσματα για την αλληλεπίδραση του διατροφικού σκορ με την παρουσία ενός αλληλόμορφου κινδύνου, έδειξαν ότι αύξηση του διατροφικού σκορ κατά 1 μονάδα σε συνδυασμό με την παρουσία ενός αλληλόμορφου κινδύνου οδηγεί σε μείωση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας κατά 0,0209 mmol/l ($p < 0,05$) για τον πολυμορφισμό rs4607517 και κατά 0,0237 mmol/l ($p < 0,05$) για τον πολυμορφισμό rs11708067.

Συμπέρασμα: Τα άτομα που υιοθετούν πιο υγιεινές διατροφικές συνήθειες μπορούν να περιορίσουν τις επιπτώσεις του γενετικού τους υποβάθρου.

Λέξεις Κλειδιά: ινσουλινοαντίσταση, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, διατροφικά πρότυπα, διατροφικό σκορ, rs4607517, GCK, rs11708067, ADCY5

ABSTRACT

Over the last few decades the modern Greek way of life has assimilated to a large extent the negative characteristics of the Western way of life. One of the most important changes that it has undergone is the diversion from the traditional Mediterranean diet and the adoption of Western dietary habits [1]. The impact of the change in dietary habits is depicted in the dramatic increase in the frequency of the appearance of insulin-resistance and type 2 diabetes mellitus, conditions that are characterized by the abnormal concentration of glucose in the blood. The progress, however, of science over the last decades has acknowledged that abnormal blood glucose concentration is not only the result of non healthy dietary habits, but also a result of the interaction of genetic predisposition and environmental factors, in which dietary habits are also included [2]. This progress has made imperative the need for recognizing and studying the amendable and non amendable risk factors [2, 3].

Aim: The aim of the study is to assess the interaction of two polymorphisms that are implicated in the increase of fasting glucose with the diet score concerning the adoption or not of healthy dietary habits, on the levels of fasting glucose in a sample of non-diabetic adults. The aim is to determine if a higher adoption score of healthy dietary habits can temper the increase of fasting glucose caused by the polymorphisms being studied. The polymorphisms being studied are rs4607517 near to the gene GCK and rs11708067 near to the gene ADCY5.

Methodology: The present study comprises part of the THISEAS study. In the THISEAS study, a total of 829 adult non-diabetic subjects participated, of which only 598 completed the questionnaire on the consumption frequency of 172 foods in order to assess their dietary uptake. Subsequently, a priori analysis was used and a theoretical dietary pattern emerged with healthy and non healthy food groups. The adoption or not of healthy dietary habits was assessed through the diet score formed. Also, assessments of anthropometrical indices, physical activity, smoking habits and educational level were performed. Along with the completion of the questionnaires, blood was also collected. Subsequently, biochemical and genetic assessment was performed. Genotyping was performed with microarrays DNA analysis. Subsequently, a study was made of the effect of the polymorphism rs4607517 that is near to the gene GCK and the polymorphism rs11708067 that near to the gene ADCY5 on the levels of fasting glucose in non-diabetic adults, but also of their interaction with the diet score on fasting glucose levels.

Statistical Analysis: The statistical analysis was performed with the statistical software PLINK 1.07 and PASW (SPSS) 18.0 and also models of linear and logarithmic regression were used. As a level of statistical significance for the effect of the diet score on fasting glucose levels $p < 0.05$ was defined.

Results: The results for the polymorphism rs4607517 near the gene GCK, showed that in subjects carrying one copy of the risk allele A, the values of fasting glucose are 0.3202 mmol/l higher, compared to the subjects carrying the normal allele G ($p < 0.05$). Also, the results for the polymorphism rs11708067 near to the gene ADCY5, showed that in the subjects carrying one copy of the risk allele A, the values of fasting glucose are 0.3373 mmol/l higher, compared to the subjects carrying the normal allele G ($p < 0.05$). The results concerning the interaction of the diet score with the presence of one risk allele, showed that the increase of the diet score by 1 unit in combination with the presence of one risk allele leads to a decrease in the levels of fasting glucose by 0.0209 mmol/l ($p < 0.05$) for the polymorphism rs4607517 and by 0.0237 mmol/l ($p < 0.05$) for the polymorphism rs11708067.

Conclusion: The subjects that adopt healthier dietary habits could limit the implications of their genetic predisposition.

Keywords: insulin-resistance, type 2 diabetes mellitus, dietary patterns, diet score, rs4607517, GCK, rs11708067, ADCY5

ΜΕΡΟΣ Α. ΘΕΩΡΗΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τις τελευταίες δεκαετίες ο σύγχρονος ελληνικός τρόπος ζωής έχει αφομοιώσει σε μεγάλο βαθμό τα αρνητικά χαρακτηριστικά του δυτικού τρόπου ζωής, αποπλίζοντας τον ελληνικό πληθυσμό από τα εγγενή πλεονεκτικά χαρακτηριστικά του. Μια από τις σημαντικότερες αλλαγές που έχει υποστεί ο ελληνικός πληθυσμός είναι η αποστροφή από το παραδοσιακό μεσογειακό τρόπο διατροφής και η υιοθέτηση των δυτικών διατροφικών συνηθειών [1]. Οι ανησυχητικές επιπτώσεις της αλλαγής των διατροφικών συνηθειών απεικονίζονται στη δραματική αύξηση της συχνότητας εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης (ΙΑ) και σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ 2) [16], καταστάσεις οι οποίες χαρακτηρίζονται από τη μη φυσιολογική συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα. Η εξέλιξη όμως της επιστήμης τις τελευταίες δεκαετίες έχει αναγνωρίσει ότι η μη φυσιολογική συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα δεν είναι μόνο αποτέλεσμα των μη υγιεινών διατροφικών συνηθειών, αλλά αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης της γενετικής προδιάθεσης και των περιβαλλοντικών παραγόντων. Η γενετική προδιάθεση μπορεί να χαρακτηριστεί από την παρουσία συγκεκριμένων πολυμορφισμών στο γονιδίωμα του ανθρώπου που επιδρούν στην ομοιόσταση της γλυκόζης, ενώ από τους περιβαλλοντικούς παράγοντες σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν οι διατροφικές συνήθειες [2,3].

Η ινσουλινοαντίσταση και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 αποτελούν δύο από τα μεγαλύτερα προβλήματα υγείας στη σύγχρονη κοινωνία. Οι προβλέψεις του παγκόσμιου οργανισμού υγείας αναφέρουν ότι το 2025 ο αριθμός των ατόμων με ΣΔ 2 αναμένεται να ξεπεράσει τα 330 εκατομμύρια [4], ενώ τα άτομα που θα βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ 2 εξαιτίας της δυσανοχής στη γλυκόζη θα είναι 472 εκατομμύρια [5]. Όσο αφορά την ινσουλινοαντίσταση, η συχνότητα εμφάνισης της ανέρχεται στο 24% του συνολικού ενήλικου πληθυσμού, η οποία όμως αναμένεται να αυξηθεί εξαιτίας της στενής της σχέσης με τον ΣΔ 2, αφού το 83% των ασθενών με ΣΔ 2 έχει παράλληλα και ινσουλινοαντίσταση [6]. Οι δυσοίωνες αυτές προβλέψεις καθιστούν την πρόληψη και την αντιμετώπιση των παραπάνω καταστάσεων αναγκαία. Η επιστημονική κοινότητα έχει στραφεί στην αναγνώριση και μελέτη των τροποποιήσιμων και μη τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με τη νοσηρότητα και τη πρόωρη θνησιμότητα εξαιτίας των διαταραχών της ρύθμισης της φυσιολογικής συγκέντρωσης γλυκόζης στο αίμα. Η αναγνώριση των μη τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου μπορεί να οδηγήσει στην εκτίμηση του ατομικού κινδύνου για εμφάνιση

χρόνιων ασθενειών όπως είναι ο ΣΔ 2, βασιζόμενη στο γονότυπο του κάθε ατόμου, αλλά και η αναγνώριση των τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου όπως είναι η διατροφή μπορεί να οδηγήσει στη καθυστέρηση ή την πρόληψη των φαινομενικά αναπόφευκτων ασθενειών [3].

Στόχος του παγκόσμιου οργανισμού υγείας και όλων όσων δραστηριοποιούνται στο τομέα της προαγωγής της υγείας, είναι τα άτομα να αλλάξουν τη στάση τους απέναντι στην υγεία και να περάσουν από τη θεραπεία στη πρόληψη των νοσημάτων. Για να επιτευχθεί αυτό, δεν αρκεί απλά η αναγνώριση και η μελέτη των παραγόντων κινδύνου από την επιστημονική κοινότητα, αλλά απαιτείται η δημιουργία προληπτικών προγραμμάτων δημόσιας υγείας. Η ενημέρωση και η ευαισθητοποίηση του κοινού μέσω των προληπτικών προγραμμάτων δημόσιας υγείας έχει ιδιαίτερη σημασία, αλλά δεν αρκεί από μόνη της για να κάνει τους ανθρώπους να υιοθετήσουν υγιεινότερους τρόπους ζωής. Οι προσπάθειες αυτές επιτυγχάνουν συνήθως μόνο όταν χρησιμοποιούνται μέθοδοι που βοηθούν τους ανθρώπους να κάνουν υγιεινότερες επιλογές στην καθημερινή τους ζωή τροποποιώντας τη συμπεριφορά τους απέναντι στην υγεία [7].

2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Η ινσουλινοαντίσταση και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 αποτελούν δύο από τα μεγαλύτερα προβλήματα υγείας στη σύγχρονη κοινωνία. Τα επιδημιολογικά δεδομένα για την ινσουλινοαντίσταση και των σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 φανερώνουν το μέγεθος του προβλήματος [4,6].

2.2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ

Δεδομένα σχετικά με τον επιπολασμό της ινσουλινοαντίστασης στις ΗΠΑ, δείχνουν πως η ινσουλινοαντίσταση αφορά 70 με 80 εκατομμύρια Αμερικάνους [8] με τη συχνότητα εμφάνισης να ανέρχεται στο 24% του συνολικού ενήλικου πληθυσμού [9]. Έρευνα η οποία πραγματοποιήθηκε σε 888 ενήλικα άτομα ηλικίας 40 με 79 ετών, έδειξε ότι το 15% των αντρών συμμετεχόντων είχε ινσουλινοαντίσταση καθώς και το 29% των γυναικών. Από τα αποτελέσματα της ίδιας έρευνας φανερώνεται η σχέση της ινσουλινοαντίστασης με το υπερβάλλον βάρος και την παχυσαρκία, αφού το 43% των συμμετεχόντων που είχε δείκτη μάζας σώματος μεγαλύτερο του $25\text{kg}/\text{m}^2$ εμφάνιζε παράλληλα και ινσουλινοαντίσταση, έναντι του 20% που είχε δείκτη μάζας σώματος μικρότερο του $25\text{kg}/\text{m}^2$. Επίσης, από τα αποτελέσματα της

ίδιας έρευνας φανερώνεται και η σχέση της ινσουλινοαντίστασης με τον ΣΔ 2 αφού το 83,9% των περιπτώσεων ΣΔ 2, είχε παράλληλα και ινσουλινοαντίσταση [6].

2.2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί μια από τις κυριότερες απειλές του 21^{ου} αιώνα αφού αποτελεί ένα παγκόσμιο πρόβλημα υγείας που αναμένεται να λάβει διαστάσεις επιδημίας στα επόμενα 10 – 20 χρόνια [10]. Σύμφωνα με τα στοιχεία του παγκόσμιου οργανισμού υγείας το έτος 1994 έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη 120 εκατομμύρια άτομα. Μετά από 10 χρόνια το έτος 2003, 194 εκατομμύρια άτομα, ηλικίας 20 – 79 ετών, είχαν διαγνωσμένο σακχαρώδη διαβήτη. Ο αριθμός αυτός αντιστοιχεί σε έναν παγκόσμιο επιπολασμό της τάξεως του 5,1%. Σύμφωνα πάλι με τον παγκόσμιο οργανισμό υγείας, ο αριθμός των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη αναμένεται μέχρι το 2025 να έχει ξεπεράσει τα 330 εκατομμύρια, δίνοντας έναν παγκόσμιο επιπολασμό της τάξεως του 6,3% [4,11]. Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 ευθύνεται για το 90 – 95% των περιπτώσεων διαβήτη στον πληθυσμό [5]. Η συχνότητα αυτού του τύπου διαβήτη αυξάνεται με την πρόοδο της ηλικίας. Έτσι, ο επιπολασμός της νόσου είναι μικρότερος του 1% σε άτομα ηλικίας κάτω από 45 έτη, ενώ είναι της τάξης του 20% σε άτομα ηλικίας πάνω από 60 έτη [5]. Η επίπτωση του ΣΔ 2 στις ΗΠΑ είναι περίπου 3 – 5%, ενώ ανεβαίνει στο 10 – 15% σε άτομα μεγαλύτερα των 50 ετών. Τα ποσοστά επίπτωσης του ΣΔ 2 ποικίλουν παγκοσμίως λόγω κυρίως του διαφορετικού τρόπου ζωής [5].

Σε πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη [12] στην οποία εκτιμήθηκε ο αριθμός των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη, ηλικίας 20 – 79 ετών, από 216 χώρες για τα έτη 2010 – 2030 αναφέρθηκε ότι ο επιπολασμός του σακχαρώδους διαβήτη στους ενήλικες ήταν 6,4% το έτος 2010, επηρεάζοντας 285 εκατομμύρια άτομα, ενώ αυτός ο αριθμός αναμένεται να αυξηθεί στο 7,7% επηρεάζοντας 439 εκατομμύρια ενήλικες μέχρι το 2030. Στη ίδια μελέτη εκτιμήθηκε μια αύξηση κατά 69% στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη στις αναπτυσσόμενες χώρες και 20% αύξηση στις αναπτυσσόμενες [12]. Ανησυχητικό ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι μεγάλο ποσοστό ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη δε γνωρίζουν ότι πάσχουν από τη νόσο [13].

Επίσης, ο παγκόσμιος οργανισμός υγείας εκτίμησε ότι το έτος 2003, 314 εκατομμύρια άτομα είχαν διαγνωσμένη διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης, δηλαδή το 8,2% του παγκόσμιου πληθυσμού, ενώ αναμένεται έως το 2025, 472 εκατομμύρια άτομα, δηλαδή το 9% του παγκόσμιου πληθυσμού, να βρίσκεται σε υψηλό κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 εξαιτίας της διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη [5].

2.2.1. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Ο σακχαρώδης διαβήτης στην Ελλάδα προσβάλλει ένα ποσοστό της τάξης του 6-7% του γενικού πληθυσμού [14,15]. Η μελέτη «Αττική» μετά από ανάλυση βιοχημικών μετρήσεων και προσαρμογή για την ηλικία τυχαιοποιημένου δείγματος 3042 ενηλίκων Ελλήνων, εκ των οποίων οι 1514 ήταν άντρες και οι 1528 ήταν γυναίκες, από την ευρύτερη περιοχή της Αττικής, ανέφερε ότι το 7,6% των αντρών και το 5,9% των γυναικών είχαν ΣΔ 2 στη διάρκεια του έτους 2001 – 2002, ενώ ένα σημαντικό ποσοστό αυτών των ατόμων δεν ήξεραν ότι πάσχουν από τη νόσο [16]. Ο επιπολασμός του ΣΔ 2 αυξήθηκε με την ηλικία και στα δύο φύλα. Συγκεκριμένα, το 2% των αντρών και το 1% των γυναικών είχαν διαγνωσμένο ΣΔ 2 κάτω από την ηλικία των 45 ετών, ενώ το 29% των αντρών και το 21% των γυναικών είχαν διαγνωσμένο ΣΔ 2 μετά την ηλικία των 65 ετών [17]. Οι παραπάνω ερευνητές [18] διερεύνησαν τον επιπολασμό του σακχαρώδους διαβήτη από το 2001 έως και το 2006, σε 1806 άντρες και γυναίκες από το δείγμα της μελέτης «Αττική» που δεν είχαν σακχαρώδη διαβήτη στην έναρξη της μελέτης και ανέφεραν ότι μετά από προσαρμογή για την ηλικία, ο επιπολασμός του σακχαρώδους διαβήτη ήταν συνολικά 11,6% και συγκεκριμένα 12,8% για τους άντρες και 10,4% για τις γυναίκες, μια αύξηση η οποία είναι δραματική σε διάστημα 5 ετών [18]. Συνεπώς μπορεί να εκτιμηθεί αδρά ότι ο ετήσιος ρυθμός αύξησης του ΣΔ 2 είναι περίπου 1,2% στους άντρες και 1% στις γυναίκες. Ωστόσο, οι άντρες 65 – 75 ετών είχαν 1,5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν ΣΔ 2 συγκριτικά με τις γυναίκες της ίδιας ηλικίας, ενώ σε μεγαλύτερη ηλικία, άνω των 75 ετών οι γυναίκες είχαν περίπου 1,6 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν τη νόσο συγκριτικά με τους άντρες. Η αύξηση στον επιπολασμό του σακχαρώδους διαβήτη ήταν κυρίως αποτέλεσμα της αυξανόμενης ηλικίας, της παχυσαρκίας και ειδικότερα της αυξημένης περιμέτρου μέσης, του οικογενειακού ιστορικού σακχαρώδους διαβήτη και της έλλειψης φυσικής δραστηριότητας [18].

Μια άλλη μελέτη [19] εξέτασε 385 ιατρικούς φακέλους ασθενών με ΣΔ 2 που απευθύνθηκαν στο διαβητολογικό τμήμα του νοσοκομείου Άγιος Δημήτριος στη Θεσσαλονίκη μεταξύ των ετών 1992 και 2000. Οι ασθενείς που η πλειοψηφία τους ήταν Θεσσαλονικείς, χωρίστηκαν σε δυο ομάδες, εκ των οποίων η ομάδα Α αποτελείται από 202 ασθενείς για τους οποίους η διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη έγινε μεταξύ των ετών 1992 – 1996, ενώ η ομάδα Β αποτελείται από 183 ασθενείς για τους οποίους η διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη έγινε μεταξύ των ετών 1997 – 2000. Οι ερευνητική ομάδα παρατήρησε ότι οι ασθενείς με διαγνωσμένο ΣΔ 2 στη Θεσσαλονίκη ήταν σημαντικά νεότεροι το έτος 2000 (~51 ετών) συγκριτικά με το έτος 1997 (~68 ετών) όπως επίσης το έτος 2000 ήταν περισσότερο παχύσαρκοι συγκριτικά πάλι με το έτος 1997.

3. ΡΥΘΜΙΣΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΣΤΟ ΑΙΜΑ

Η ινσουλινοαντίσταση και σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 αποτελούν καταστάσεις οι οποίες χαρακτηρίζονται από τη διαταραχή της ομοιόστασης της γλυκόζης, δηλαδή από τη διαταραχή της ρύθμισης της φυσιολογικής συγκέντρωσης γλυκόζης στο αίμα. Ο ανθρώπινος οργανισμός όμως αποτελεί ένα ενιαίο σύστημα σκοπός του οποίου είναι να διατηρεί την ομοιόστασή του, δηλαδή να διατηρεί σταθερό το εσωτερικό του περιβάλλον όταν το εξωτερικό περιβάλλον στο οποίο ζει μεταβάλλεται διαρκώς. Για τη διατήρηση της ομοιόστασης ο οργανισμός διαθέτει μηχανισμούς οι οποίοι δεν λειτουργούν ο ένας ανεξάρτητα από τον άλλον, αλλά βρίσκονται κάτω από συνεχή έλεγχο για να εξασφαλίζουν την εύρυθμη λειτουργία του οργανισμού και την επιβίωση του [20].

Μια από τις σημαντικότερες ομοιοστατικές λειτουργίες του οργανισμού είναι η ρύθμιση της φυσιολογικής συγκέντρωσης γλυκόζης στο αίμα, η οποία επιτυγχάνεται μέσω της ρύθμισης του μεταβολισμού [21]. Σκοπός της ρύθμισης του μεταβολισμού είναι αφενός να διατηρήσει την ομοιόσταση του κυτταρικού περιβάλλοντος και αφετέρου να τροποποιήσει τις αντιδράσεις του μεταβολισμού, ανάμεσα στις δύο τροφικές περιόδους, κατά τέτοιο τρόπο ώστε να καλύψει τις θρεπτικές και βιοχημικές απαιτήσεις του οργανισμού [21]. Η σπουδαιότητα της ρύθμισης της φυσιολογικής συγκέντρωσης γλυκόζης στο αίμα φανερώνεται με τη διαταραχή της λειτουργίας της, η οποία μπορεί να οδηγήσει έναν οργανισμό στην εμφάνιση παθολογικών καταστάσεων όπως είναι η ινσουλινοαντίσταση αλλά και στην εμφάνιση χρόνιων ασθενειών όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 [22]

Η εμφάνιση δυσλειτουργιών στη ρύθμιση της φυσιολογικής συγκέντρωσης γλυκόζης στο αίμα μπορεί να οφείλεται σε τροποποιήσιμους και μη τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου. Οι σημαντικότεροι τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου είναι η προγεννητική διατροφή [23,24], η μεταγεννητική διατροφή [25], ο δείκτης μάζας σώματος [26], το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας [27], η κατανάλωση αλκοόλ [28, 29], οι καπνιστικές συνήθειες [29] καθώς και το μορφωτικό επίπεδο το οποίο μπορεί να επηρεάσει τις διατροφικές επιλογές του ατόμου [30]. Οι σημαντικότεροι μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου είναι η ηλικία [31], το φύλο [32], η φυλή [33] και η εθνικότητα [33], καθώς και η παρουσία πολυμορφισμών γονιδίων που ενοχοποιούνται για την αύξηση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας. Τέτοιοι πολυμορφισμοί είναι ο rs4607517 ο οποίος βρίσκεται κοντά στο γονίδιο GCK και ο rs11708067 ο οποίος βρίσκεται κοντά στο γονίδιο ADCY5 [34].

3.1. ΑΠΟΡΡΟΦΗΤΙΚΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΠΟΡΡΟΦΗΤΙΚΗ ΦΑΣΗ ΓΛΥΚΟΖΗΣ

Ο ανθρώπινος οργανισμός έχει αναπτύξει ειδικούς μηχανισμούς για να μπορεί να επιβιώνει ανάμεσα στις δύο τροφικές περιόδους που χαρακτηρίζουν ένα ζωντανό οργανισμό. Η πρώτη τροφική περίοδος είναι η *απορροφητική φάση* και είναι η περίοδος κατά την οποία ο οργανισμός λαμβάνει επαρκής ποσότητες τροφής, όταν δηλαδή τα θρεπτικά συστατικά εισέρχονται από το γαστρεντερικό αυλό στο αίμα. Η απορροφητική φάση διαρκεί περίπου 3 ώρες μετά τη κατανάλωση γεύματος. Η δεύτερη τροφική περίοδος είναι η *μεταπορροφητική φάση* και είναι η περίοδος κατά την οποία ο οργανισμός δε λαμβάνει τροφή, με επακόλουθο ο γαστρεντερικός σωλήνας να είναι κενός από καύσιμα μόρια και επομένως οι απαραίτητες πηγές ενέργειας να πρέπει να παρασχεθούν από τις ενεργειακές αποθήκες του σώματος. Η μεταπορροφητική φάση αντιστοιχεί σε ένα διάστημα 3-12 ή 16 ωρών μετά από το γεύμα. [22]. Η χρονική διάρκεια που δόθηκε για τη κάθε φάση είναι κατά προσέγγιση και επηρεάζεται σε σημαντικό βαθμό από παράγοντες όπως είναι η ενεργειακή αξία και η θρεπτική σύσταση του γεύματος, το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας αλλά και ο μεταβολικός ρυθμός του ατόμου [21].

Η γλυκόζη αποτελεί την κύρια πηγή ενέργειας για τους περισσότερους ιστούς, για αυτό το λόγο είναι πολύ σημαντικό να διατηρείται η ομοιόστασή της τόσο στην απορροφητική όσο και στη απορροφητική φάση. Με τον όρο γλυκόζη αναφερόμαστε στο σύνολο των απορροφούμενων υδατανθράκων, αφού όλα τα σάκχαρα είτε μετατρέπονται σε γλυκόζη στο ήπαρ, είτε εισέρχονται στις ίδιες μεταβολικές οδούς που ακολουθεί η γλυκόζη. Κατά την απορροφητική φάση η γλυκόζη απορροφάται από το γαστρεντερικό σωλήνα στη κυκλοφορία του αίματος. Το αίμα οδηγείται απευθείας στο ήπαρ, μέσω της ηπατικής πυλαίας φλέβας, όπου και υφίσταται τις πρώτες μεταβολές στη σύστασή του σε θρεπτικά συστατικά και ακολούθως τούτο πορεύεται προς την καρδιά, όπου εξωθείται σε όλους τους ιστούς [22]. Κατά τη μεταπορροφητική φάση, έχει σταματήσει η απορρόφηση της γλυκόζης και των άλλων μακροθρεπτικών συστατικών από το γαστρεντερικό σωλήνα, με αποτέλεσμα οι ιστοί να μην μπορούν πλέον να εξασφαλίσουν την ενέργεια που χρειάζονται [22]. Η ρύθμιση όμως της φυσιολογικής συγκέντρωσης γλυκόζης στο αίμα είναι απαραίτητη και κατά την απορροφητική αλλά και κατά τη μεταπορροφητική φάση για τη διατήρηση της ευγλυκαιμίας [21]. Η ρύθμιση της φυσιολογικής συγκέντρωσης γλυκόζης στο αίμα στηρίζεται στην ορμονική ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης.

3.2. ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΓΛΥΚΟΖΗΣ

Ο έλεγχος των μεταβολικών διεργασιών που εξασφαλίζουν την ευγλυκαιμία, δηλαδή τη διατήρηση της φυσιολογικής συγκέντρωσης γλυκόζης στο αίμα, πραγματοποιείται μέσω τις ορμονικής ρύθμισης του μεταβολισμού της γλυκόζης. Η ορμονική ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης επιτυγχάνεται κυρίως μέσω τις δράσεις των παγκρεατικών ορμονών, ινσουλίνη και γλυκαγόνη, στους διάφορους ιστούς. Στην απορροφητική φάση, η ινσουλίνη κατευθύνει τον ενεργειακό μεταβολισμό, ενώ στη μεταπορροφητική φάση, το σώμα που έχει στερηθεί την τροφή απαιτεί τη βοήθεια της γλυκαγόνης για τη ρύθμιση της παροχής των ενεργειακών υποστρωμάτων [21]. Οι ιστοί που επηρεάζονται από την δράση της ινσουλίνης και της γλυκαγόνης είναι κυρίως το ήπαρ, οι μύες και ο λιπώδης ιστός [21].

3.2.1. ΠΑΓΚΡΕΑΣ

Το πάγκρεας είναι το όργανο το οποίο εποπτεύει και κατευθύνει την απορρόφηση και το μεταβολισμό όλων των τροφικών στοιχείων μέσω τις έκκρισης διαφόρων ορμονών, με αποτέλεσμα να παίζει μεγάλο ρόλο στην ομοιοστάση της γλυκόζης. Το πάγκρεας αποτελείται από δύο μοίρες με στενή ανατομική σχέση μεταξύ τους, την εξωκρινή μοίρα και την ενδοκρινή μοίρα. Η εξωκρινή μοίρα εκκρίνει καθημερινά περίπου 2lt υγρού πλούσιου σε διττανθρακικά και πεπτικά ένζυμα, απαραίτητα για τη διάσπαση των υδατανθράκων, των πρωτεϊνών και των λιπών του εντερικού αυλού. Η ενδοκρινής μοίρα του παγκρέατος έχει ως λειτουργική μονάδα τα νησίδια του Langerhans. Το κάθε νησίδιο αποτελείται κατά 79-90% από τα β-κύτταρα τα οποία εκκρίνουν ινσουλίνη και ισομερείς ποσότητες αμυλίνης, στα νησίδια επίσης υπάρχουν και τα α-κύτταρα που εκκρίνουν τη γλυκαγόνη, τα D-κύτταρα που εκκρίνουν τη σωματοστατίνη και τα F-κύτταρα ή (PP κύτταρα) που εκκρίνουν το παγκρεατικό πολυπεπτίδιο [35].

Η αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα, διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης από το πάγκρεας, ενώ μειώνει την έκκριση της γλυκαγόνης από αυτό. Οι μεταβολές αυτές στα επίπεδα των ορμονών προάγουν την ενεργοποίηση οδών που συμβάλλουν στη καύση της γλυκόζης, ως προτιμότερο ενεργειακό υπόστρωμα και στην αποθήκευση της, ενώ καταστέλλουν οδούς που συμβάλλουν στην απελευθέρωση αποθηκευμένης γλυκόζης και λιπαρών οξέων. Η πτώση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα, σηματοδοτεί την αντίστροφη πορεία έκκρισης των παγκρεατικών ορμονών, δηλαδή μείωση της έκκρισης ινσουλίνης και αύξηση της έκκρισης γλυκαγόνης. Οι ορμονικές αυτές μεταβολές προάγουν την ενεργοποίηση οδών που συμβάλλουν στην απελευθέρωση γλυκόζης και λιπαρών οξέων στο αίμα καθώς και στη σύνθεση κετονικών

σωμάτων, ενώ καταστέλλουν οδούς που συμβάλλουν στην αποθήκευση της γλυκόζης. Οι παραπάνω διαδικασίες έχουν ως επακόλουθο τη διατήρηση της ομοιόστασης της γλυκόζης [21].

3.2.1.1. ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΗ ΟΡΜΟΝΗ: ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ

Η σύνθεση και η έκκριση της ινσουλίνης γίνεται μέσω πολύπλοκων διεργασιών, με αλληλοδιαδοχή φάσεων, οι οποίες έχουν ως κατάληξη την παρουσία της ινσουλίνης στην κυκλοφορία [22].

3.2.1.1.1. ΕΡΕΘΙΣΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΚΡΙΣΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

Το πρώτο και μέγιστο φυσιολογικό ερέθισμα για την έκκριση της ινσουλίνης είναι η γλυκόζη [35]. Όταν τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα είναι υψηλά, ο ενεργός μεταβολισμός της γλυκόζης στο β-κύτταρο αυξάνει την ενδοκυττάρια συγκέντρωση του ATP. Αυτό προκαλεί κλείσιμο των διαύλων K^+ της κυτταρικής μεμβράνης και τελικά εκπόλωση της μεμβράνης. Σε απάντηση προς την αλλαγή του μεμβρανικού δυναμικού, ανοίγουν τασό-ελεγχόμενη διάυλοι Ca^{2+} της κυτταρικής μεμβράνης. Η εισροή Ca^{2+} στο κύτταρο αυξάνει τη συγκέντρωση Ca^{2+} του κυτταροπλάσματος τόσο όσο χρειάζεται ώστε να πυροδοτηθεί η έκλυση ινσουλίνης με εξωκυττάρωση [36]. Για αυτό το λόγο, η συγκέντρωσή της ινσουλίνης στο πλάσμα αυξάνεται κατά τη διάρκεια της απορροφητικής φάσης, δηλαδή όταν υπάρχει περίσσεια ενέργειας (αυξημένα επίπεδα ATP) και μειώνεται κατά τη μεταπορροφητική φάση, δηλαδή όταν δεν υπάρχει επαρκής συγκέντρωση ATP για προκαλέσει τις παραπάνω κυτταρικές μεταβολές [22]. Μετά την έκκριση της ινσουλίνης, οι μεταβολικές επιδράσεις της στα κύτταρα στόχους, δηλαδή στα ηπατικά κύτταρα, στα μυϊκά κύτταρα (σκελετικά, καρδιακά) και στα κύτταρα του λιπώδους ιστού οδηγούν σε μείωση της γλυκόζης του αίματος και επομένως σε μείωση του ερεθίσματος που προκάλεσε την έκκριση της ινσουλίνης. Έτσι, η συγκέντρωση της ινσουλίνης επιστρέφει στα προηγούμενα επίπεδά της [22].

Η διακύμανση της ποσότητας της γλυκόζης στο αίμα, έχει ως αποτέλεσμα τη μεταβολή της ευαισθησίας του β-κυττάρου του παγκρέατος σε αυτή. Το μέγεθος της απάντησης της ινσουλίνης στο ερέθισμα της γλυκόζης εξαρτάται όχι μόνο από τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα, αλλά και από το ρυθμό της αλλαγής τους. Η απότομη αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης πυροδοτεί μια ταχεία αλλά περιορισμένη χρονικά και ποσοτικά έκκριση ινσουλίνης, η οποία αποτελεί την οξεία ή πρώτη φάση και έχει χρονική διάρκεια περίπου 20-30 λεπτά. Όταν τα

επίπεδα της γλυκόζης σταθεροποιηθούν ή συνεχίσουν να αυξάνονται, αλλά με βραδύ ρυθμό, αρχίζει η δεύτερη φάση έκκρισης ινσουλίνης, η οποία ποσοτικά προσφέρει μεγαλύτερα ποσά ινσουλίνης, αλλά έχει και μεγαλύτερη χρονική διάρκεια, μέχρι και 4 ώρες. Η παρατεταμένη υπεργλυκαιμία, έχει αρνητική επίδραση στην έκκριση της ινσουλίνης. Έκθεση για 4-8 ώρες του β-κυττάρου σε υψηλά επίπεδα γλυκόζης προκαλεί μείωση της έκκρισης της ινσουλίνης, στο 25% της μέγιστης τιμής [35]. Στη συνέχεια στο πίνακα 1. παρουσιάζονται και οι υπόλοιποι παράγοντες που επηρεάζουν την έκκριση της ινσουλίνης [35].

Πίνακας 1.: Παράγοντες που επηρεάζουν την έκκριση της Ινσουλίνης

<p>A. Παράγοντες που <u>προάγουν</u> την έκκριση της Ινσουλίνης.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Επίπεδα Γλυκόζης 2. Αμινοξέα (Αργινίνη, Λευκίνη, Λυσίνη) 3. Τριγλυκερίδια 4. Ελεύθερα λιπαρά οξέα 5. Κετονικά σώματα
<p>B. Παράγοντες με <u>δύνητική δράση</u> στην έκκριση της Ινσουλίνης.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Κυκλικό Αδενοσινομονοφωσφορικό Οξύ (cAMP) 2. Γαστρικό Ανασταλτικό Πεπτίδιο (GIP) 3. Γλυκαγόνη 4. Ακετυλοχολίνη 5. Εκκριματίνη (Σεκρετίνη)
<p>Γ. Παράγοντες με <u>ανασταλτική δράση</u> στην έκκριση της Ινσουλίνης.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Αδρεναλίνη – Νοραδρεναλίνη 2. Σωματοστατίνη 3. Νευροπεπτίδιο Υ
<p>Δ. Φάρμακα</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Φάρμακα που <u>προάγουν</u> την έκκριση Ινσουλίνης <ul style="list-style-type: none"> • Σουλφονυλουρίες α και β-γενεάς 2. Φάρμακα που <u>αναστέλλουν</u> την έκκριση Ινσουλίνης. <ul style="list-style-type: none"> • Διαζοξίδη

3.2.1.1.2. ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ (ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ)

Ο όρος **ινσουλινοευαισθησία** προσδιορίζει την αποτελεσματικότητα της ινσουλίνης στη μείωση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα με επακόλουθο τη διατήρηση της ευγλυκαιμίας. Η αποτελεσματικότητα της ινσουλινοευαισθησίας χαρακτηρίζεται από την πρόσληψη της γλυκόζης από τα μυϊκά κύτταρα και τα κύτταρα του λιπώδους ιστού και από τη μείωση της ηπατικής παραγωγή γλυκόζης. Η ινσουλινοευαισθησία προσδιορίζεται από το ποσοστό των βιολογικών αποκρίσεων που συμβαίνουν σύμφωνα με τα επίπεδα ινσουλίνης, άρα όσο μεγαλύτερο είναι το ποσοστό αποκρίσεων τόσο μεγαλύτερη είναι και η ινσουλινοευαισθησία

[37] Η μείωση της αποτελεσματικότητας της ινσουλίνης οδηγεί σε αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης, δηλαδή στην ινσουλινοαντίσταση [37].

3.2.1.1.3. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΣΤΟΥΣ ΙΣΤΟΥΣ

Η ινσουλίνη παίζει σημαντικό ρόλο στην ομοίωση των ενεργειακών πρώτων υλών του οργανισμού, αρά και της γλυκόζης. Η ινσουλίνη τροποποιεί το μεταβολισμό των ενεργειακών πρώτων υλών μέσω της δράσης της σε τρεις κυρίως ιστούς: α) στο ήπαρ, β) στους μυς και γ) στο λιπώδη ιστό [21]. Στους ιστούς αυτούς η ινσουλίνη συμβάλλει στην αποθήκευση των ενεργειακών πρώτων υλών μέσω του αναβολισμού, ενώ αναστέλλει την αποδόμηση και την απελευθέρωση αυτών που έχουν ήδη αποθηκευτεί μέσω του καταβολισμού [21]. Συνοπτικά, μετά από ένα γεύμα, η αύξηση της γλυκόζης του αίματος, οδηγεί στην έκκριση της ινσουλίνης η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε μεταβολικές διεργασίες στο εσωτερικό του ήπατος και στην είσοδο της γλυκόζης στους μυς και στο λιπώδη ιστό.

3.2.1.1.3.1. ΗΠΑΡ

Στο ήπαρ, η είσοδος της γλυκόζης δεν ελέγχεται από την ινσουλίνη. Στο ήπαρ η ινσουλίνη έχει επίδραση τόσο στο μεταβολισμό των υδατανθράκων όσο και στο μεταβολισμό των λιπών. Όσο αναφορά το μεταβολισμό των υδατανθράκων, το ήπαρ είναι το όργανο του οποίου μια από τις κύριες ρυθμιστικές λειτουργίες είναι η διατήρηση της φυσιολογικής συγκέντρωσης γλυκόζης στο αίμα κατά την απορροφητική αλλά και κατά τη μεταπορροφητική φάση. Κατά την απορροφητική φάση, η ευγλυκαιμία επιτυγχάνεται με τη διέγερση μεταβολικών οδών, όπως είναι η κύρια γλυκολυτική πορεία και η ηπατική γλυκογονογένεση και τη καταστολή μεταβολικών οδών, όπως είναι η γλυκονεογένεση και η ηπατική γλυκογονόλυση. Η ρύθμιση όλων των παραπάνω μεταβολικών οδών έχει ως αποτέλεσμα τη καύση της γλυκόζης ως κύριο ενεργειακό υπόστρωμα, την αποθήκευση της ως γλυκογόνο και τη μείωση της ηπατικής (ενδογενούς) παραγωγής γλυκόζης [24]. Επίσης η διέγερση της κύριας γλυκολυτικής πορείας έχει σαν αποτέλεσμα τη δημιουργία ATP, η παρουσία του οποίου αποτελεί ένδειξη ότι το κύτταρο διαθέτει περίσσεια ενέργειας, με επακόλουθο τη ρύθμιση του μεταβολισμού ανάλογα με τα επίπεδα ενέργειάς του. Επίσης, η παρουσία του ATP οδηγεί και στην έκκριση της ινσουλίνης μέσω της ρύθμισης των διαύλων K^+ και Ca^{2+} [36]. Όσον αναφορά το μεταβολισμό των λιπών, το ήπαρ αφενός μεν διεγείρει τη λιπογένεση μέσω της αύξησης της σύνθεσης των

λιποπρωτεϊνών πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL), αφετέρου αναστέλλει την παραγωγή κετονικών σωμάτων [24].

3.2.1.1.2.2. ΜΥΪΚΟΣ ΙΣΤΟΣ

Κατά την απορροφητική φάση, ο μυϊκός ιστός απορροφά το 60-70% της γλυκόζης, με αποτέλεσμα να παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της μεταγευματικής ευγλυκαιμίας. Κατά την απορροφητική φάση, η απορρόφηση της γλυκόζης από τους μύες εξαρτάται άμεσα από την ινσουλίνη και την επίδραση αυτής σε έναν ευαίσθητο στην ινσουλίνη μεταφορέα γλυκόζης τον GLUT 4. Η ινσουλίνη διεγείρει την πρόσληψη της γλυκόζης από τους μύς προκαλώντας τη ταχεία μετακίνηση προς την επιφάνεια των κυττάρων, του γλυκομεταφορέα GLUT 4. Η ινσουλίνη προάγει την αποθήκευση της γλυκόζης, μέσω της γλυκογονογένεσης και αναστέλλει τον καταβολισμό της μέσω της καταστολής της γλυκογονόλυσης [24].

3.2.1.1.3.3. ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ

Κατά την απορροφητική φάση, ο λιπώδης ιστός απορροφά το 10% της γλυκόζης. Κατά την απορροφητική φάση, η απορρόφηση της γλυκόζης από το λιπώδη ιστό εξαρτάται άμεσα από την ινσουλίνη και την επίδραση αυτής σε έναν ευαίσθητο στην ινσουλίνη μεταφορέα γλυκόζης τον GLUT 4, όπως συμβαίνει και στο μυϊκό ιστό. Η ινσουλίνη διεγείρει την πρόσληψη της γλυκόζης από το λιπώδη ιστό προκαλώντας τη ταχεία μετακίνηση προς την επιφάνεια των κυττάρων, του γλυκομεταφορέα GLUT 4 [21]. Η ινσουλίνη προάγει την αποθήκευση λίπους μέσω της αυξημένης πρόσληψης γλυκόζης από τα λιποκύτταρα αλλά και μέσω της διέγερσης του ενζύμου λιποπρωτεϊνική λιπάση. Συγκεκριμένα, η αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης εντός των λιποκυττάρων έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της α-φωσφορικής γλυκερόλης, ενός υποστρώματος της εστεροποίησης των ελεύθερων λιπαρών οξέων προς τριγλυκερίδια [22]. Παράλληλα η ινσουλίνη διεγείρει το ένζυμο λιποπρωτεϊνική λιπάση το οποίο υδρολύει τα τριγλυκερίδια που μεταφέρονται με τις VLDL και με άλλες πλούσιες σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεΐνες, σε λιπαρά οξέα. Τα λιπαρά οξέα, εισέρχονται στη συνέχεια στα λιποκύτταρα όπου ενώνονται με την α-φωσφορική γλυκερόλη και αποθηκεύονται με τη μορφή τριγλυκεριδίων. Επιπλέον, η ινσουλίνη αναστέλλει τη λιπόλυση παρεμποδίζοντας έτσι την απελευθέρωση λιπαρών οξέων, που θα αποτελούσαν ανταγωνιστικό υπόστρωμα για τη χρήση της γλυκόζης από τους ιστούς αλλά και υπόστρωμα για τη σύνθεση κετονικών σωμάτων στο ήπαρ. Η παραπάνω αναστολή της λιπόλυσης, επιτυγχάνεται με την καταστολή της

ορμονοευαίσθητης λιπάσης, δηλαδή του ενζύμου που υδρολύει τα τριγλυκερίδια σε ελεύθερα λιπαρά οξέα [22]. Επίσης, η ινσουλίνη μειώνει την οξείδωση των λιπαρών οξέων από τους ιστούς μέσω της ενεργοποίησης της καρβοξυλάσης του ακέτυλο-CoA η οποία έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του μηλονυλο-CoA, το οποίο οδηγεί σε αναστολή της β - οξείδωσης των λιπαρών οξέων από τους ιστούς [36]. Οι παραπάνω δράσεις της ινσουλίνης έχουν σαν αποτελέσματα τη καλύτερη χρησιμοποίηση της γλυκόζης από τους ιστούς αφού συνολικά μειώνονται τα επίπεδα των λιπαρών οξέων στο αίμα, τα οποία ανταγωνίζονται τη γλυκόζη και εμποδίζουν τη χρησιμοποίηση της στο σώμα [36].

3.2.1.1.4. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΣΤΟΥΣ ΜΕΤΑΦΟΡΕΙΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ

Η κυτταρική πρόσληψη της γλυκόζης απαιτεί τη μεταφορά της κατά μήκος της κυτταροπλασματικής μεμβράνης με ένα μηχανισμό μεταφοράς αυτής από και προς το εσωτερικό του κυττάρου. Όλα σχεδόν τα κύτταρα του οργανισμού (εκτός των κυττάρων του εντερικού επιθηλίου και των νεφρικών σωληναρίων – ενεργητική μεταφορά) προσλαμβάνουν τη γλυκόζη με ένα παθητικό μηχανισμό, ο οποίος δεν απαιτεί κατανάλωση ενέργειας αλλά μόνο την ύπαρξη εξειδικευμένων μεταφορέων (διευκολυνόμενη μεταφορά). Οι μεταφορείς αυτοί είναι πρωτεΐνες που συμμετέχουν σε αυτή την διαδικασία και ονομάζονται μεταφορείς γλυκόζης (glucose transporters, GLUT) [21].

Όλοι οι μεταφορείς γλυκόζης έχουν ένα κοινό χαρακτηριστικό, είναι εγκάρσιες πρωτεΐνες που διαπερνούν τη λιποειδική διπλοστιβάδα της κυτταροπλασματικής μεμβράνης. Οι μεταφορείς διαπερνούν την μεμβράνη αρκετές φορές. Είναι προσανατολισμένοι με τέτοιο τρόπο ώστε οι υδρόφιλες περιοχές της πολυπεπτιδικής αλυσίδας να εισέρχονται είτε στον εξωκυτταρικό είτε στον ενδοκυτταρικό χώρο, ενώ οι υδρόφοβες να παραμένουν μεταξύ της λιποειδικής διπλοστιβάδας [21]. Οι γλυκομεταφορείς αποτελούνται από αμινοξέα, τα οποία είναι περίπου κατά το ήμισυ ταυτόσημα ενώ τα υπόλοιπα διαφέρουν και χαρακτηρίζουν το τύπο του γλυκομεταφορέα [35]. Η σύνθεση και η αποθήκευση όλων των γλυκομεταφορέων γίνεται σύμφωνα με τους μηχανισμούς που διέπουν όλες τις πρωτεΐνες [21].

Στην απλή του μορφή ένας μεταφορέας φέρει ένα εξειδικευμένο σημείο σύνδεσης για το μόριο το οποίο μεταφέρει. Ο γλυκομεταφορέας υπόκειται σε μια μορφολογική τροποποίηση όταν αυτός συνδεθεί με το μόριο μεταφοράς, επιτρέποντας έτσι στο τελευταίο να μεταφερθεί στην άλλη μεριά της μεμβράνης και να αποσυνδεθεί και τέλος έχει την ικανότητα να αντιστρέψει τη

μορφολογική αυτή τροποποίηση χωρίς το μόριο να είναι δεσμευμένο στο μεταφορέα, ώστε η διαδικασία να μπορεί να επαναληφθεί [21].

Τα κύτταρα των οποίων οι ανάγκες σε ενέργεια εξαρτώνται κατά κύριο λόγο από τον μεταβολισμό της γλυκόζης, διαθέτουν γλυκομεταφορείς με υψηλή συγγένεια προς τη γλυκόζη και χαμηλή αγγιστεία (Km), ώστε να την προσλαμβάνουν με ευχέρεια ακόμη και όταν η συγκέντρωση της στο αίμα είναι χαμηλή [38]. Τα κύτταρα που μπορούν να χρησιμοποιούν και άλλες πηγές ενέργειας, εναλλακτικά με τη γλυκόζη διαθέτουν γλυκομεταφορείς των οποίων η δράση ενισχύεται με την παρουσία ινσουλίνης [38].

Έξι ισομορφές μεταφορέων γλυκόζης έχουν περιγραφή: GLUT-1, GLUT-2, GLUT-3, GLUT-4, GLUT-5, GLUT-7. Όλα τα κύτταρα εκφράζουν στις μεμβράνες τους τουλάχιστον μια από τις παραπάνω ισομορφές των μεταφορέων γλυκόζης. Κάθε ισομορφή έχει ξεχωριστή κατανομή στους διάφορους ιστούς και διαφορετικές βιοχημικές ιδιότητες, ενώ όλες συνεισφέρουν στην απομάκρυνση της γλυκόζης από την κυκλοφορία του αίματος, ανάλογα με τις υπάρχουσες φυσιολογικές συνθήκες [38].

Ο GLUT-4 είναι πολύ ευαίσθητος στην ινσουλίνη και η συγκέντρωση του στην κυτταροπλασματική μεμβράνη αυξάνει κατά πολύ ως αποτέλεσμα της αύξησης της συγκέντρωσης της ορμόνης αυτής. Η αύξηση του αριθμού των GLUT-4 στην μεμβράνη συνεπάγεται και την αύξηση της μεταφοράς της γλυκόζης προς τα κύτταρα που διεγείρονται από την ορμόνη. Επομένως, οι παρούσα του GLUT-4 στα κύτταρα του μυϊκού ιστού και του λιπώδους ιστού κάνει τα όργανα αυτά ευαίσθητα στην ινσουλίνη [21].

Ο GLUT-2 δεν είναι ευαίσθητος στην ινσουλίνη με αποτέλεσμα η συγκέντρωσή του στην κυτταροπλασματική μεμβράνη να μην εξαρτάται από τη συγκέντρωση της ινσουλίνης στο αίμα. Ο GLUT-2 εκφράζεται στο ήπαρ, με αποτέλεσμα η πρόσληψη της γλυκόζης από αυτό να μην εξαρτάται από την ινσουλίνη [21].

3.2.1.1.5. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΝ

Η ινσουλίνη στα ινσουλινοευαίσθητα ηπατοκύτταρα ρυθμίζει την έκφραση πολλών γονιδίων τα οποία είναι υπεύθυνα για τη ρύθμιση της κύριας γλυκολυτικής πορείας, της γλυκονεογένεσης, της γλυκογονογένεσης και της γλυκογονόλυσης, καθώς και της λιπογένεσης. Η εξαρτώμενη από την ινσουλίνη, ηπατική ρύθμιση της έκφρασης των γονιδίων είναι υπεύθυνη για την ομοιόσταση της γλυκόζης και των λιπιδίων [39,40]. Επειδή φυσιολογικά τα ηπατοκύτταρα είναι ευαίσθητα

στην ινσουλίνη, η ινσουλίνη αυξάνει την έκφραση των γονιδίων που προάγουν την κύρια γλυκολυτική πορεία, τη γλυκογονοσύνθεση και τη λιπογένεση, ενώ καταστέλλει την έκφραση των γονιδίων που προάγουν τη γλυκογονόλυση και τη γλυκονεογένεση. [41].

Αναλυτικά, όσο αναφορά τον ηπατικό μεταβολισμό της γλυκόζης, η ινσουλίνη αυξάνει την έκφραση γονιδίων που προάγουν τη κύρια γλυκολυτική πορεία, δηλαδή προάγει την έκφραση του γονιδίου της Γλυκοκινάσης (GCK) [42,43], ενώ καταστέλλει την έκφραση γονιδίων που προάγουν τη γλυκονεογένεση, δηλαδή καταστέλλει την έκφραση του γονιδίου της καρβοξυκινάσης του P-ενολο-πυροσταφυλικού οξέος [44], όπως επίσης καταστέλλει την έκφραση γονιδίων που προάγουν τη γλυκογονόλυση, δηλαδή καταστέλλει την έκφραση του γονιδίου της φωσφατάσης της 6-P-γλυκόζης [41]. Όσο αναφορά τον ηπατικό μεταβολισμό των λιπιδίων, η ινσουλίνη αυξάνει την έκφραση γονιδίων που προάγουν τη βιοσύνθεση ενζύμων όπως η καρβοξυλάση του ακετύλο-CoA και η συνθετάση των λιπαρών οξέων με επακόλουθο την ενεργοποίηση της βιοσύνθεσης λιπαρών οξέων [45,46].

4. ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ (ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΑΝΤΙΣΤΑΣΗ)

4.1. ΟΡΙΣΜΟΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ

Ο όρος **ινσουλινοαντίσταση**, προσδιορίζει την κατάσταση εκείνη, στην οποία μια δεδομένη ποσότητα ινσουλίνης ενδογενώς παραγόμενη ή εξωγενώς χορηγούμενη, έχει ανεπαρκή βιολογική δράση, δηλαδή μικρότερη της αναμενόμενης, με αποτέλεσμα εμφάνιση κλινικών και παθοφυσιολογικών ανωμαλιών [35].

4.2. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ

Η ινσουλινοαντίσταση χαρακτηρίζεται από μειωμένη ικανότητα δράσης της ινσουλίνης στο μεταβολισμό των υδατανθράκων, των λιπών και των πρωτεϊνών. Η ινσουλινοαντίσταση προκαλεί αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα (υπεργλυκαιμία) η οποία αντιμετωπίζεται, τουλάχιστον παροδικά, με αυξημένη έκκριση ινσουλίνης από τον οργανισμό (υπερινσουλιναιμία) [47].

Αναλυτικά, η ινσουλινοαντίσταση χαρακτηρίζεται από μειωμένη ικανότητα της ινσουλίνης να υποκινήσει τη χρήση της γλυκόζης από τους μυς και το λιπώδη ιστό. Επιπρόσθετα,

χαρακτηρίζεται από τη μειωμένη ικανότητα της ινσουλίνης να καταστείλει την ενδογενή παραγωγή γλυκόζης στο ήπαρ, καταστέλλοντας τη γλυκογονόλυση και τη γλυκονεογένεση, όπως επίσης χαρακτηρίζεται και από τη μειωμένη ικανότητα να καταστείλει την απελευθέρωση λιπαρών οξέων από το λιπώδη ιστό καταστέλλοντας τη λιπόλυση [47]. Οι παραπάνω μεταβολικές δυσλειτουργίες έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα (υπεργλυκαιμία) εξαιτίας της παραγωγής της γλυκόζης αλλά και της παρουσίας λιπαρών οξέων τα οποία ανταγωνίζονται τη χρήση της γλυκόζης [47]. Κατά αυτόν τον τρόπο προκειμένου να επιτευχθεί ομοίωση της γλυκόζης στον οργανισμό και να επιτευχθούν φυσιολογικές τιμές, η παραγωγή της ινσουλίνης από τον οργανισμό συντελείται σε υψηλότερα επίπεδα με απόρροια την υπερινσουλιναίμια [26].

4.3. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ

Σε κυτταρικό επίπεδο, βασικό ρόλο στη ρύθμιση της απόκρισης της ινσουλίνης παίζει ο λιπώδης ιστός, α) είτε με την παραγωγή ελευθέρων λιπαρών οξέων, β) είτε με την ιδιότητά του να παρουσιάζει ενδοκρινή δράση.

α) Η αυξημένη απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων στην κυκλοφορία του αίματος μέσω της λιπόλυσης, μπορεί να οδηγήσει σε κυτταρικό επίπεδο, στην εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης. Τα λιπαρά οξέα που προέρχονται από τη λιπόλυση του λιπώδους ιστού μπορούν να προκαλέσουν αντίσταση των μυϊκών ιστών στη δράση της ινσουλίνης. Αναλυτικά, η αύξηση της συγκέντρωσης των λιπαρών οξέων οδηγεί σε αύξηση του ενδομιτοχονδριακού λόγου ακετύλο CoA / CoA και του λόγου NADH/NAD⁺, με επακόλουθη απενεργοποίηση της πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης. Αυτό με τη σειρά του προκαλεί αύξηση της συγκέντρωσης κιτρικού με αποτέλεσμα την αναστολή της δράσης της P-φρουκτοκινάσης. Επομένως η αύξηση της ενδοκυττάριας 6-P-Γλυκόζης απενεργοποιεί την εξοκινάση, οδηγώντας σε αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης γλυκόζης και σε μείωση της απορρόφησης της από τους μυϊκούς ιστούς [48].

Εκτός από τον παραπάνω μηχανισμό έχει προταθεί και ένας εναλλακτικός μηχανισμός για την επαγόμενη από τα λιπαρά οξέα ινσουλινοαντίσταση στα σκελετικά μυϊκά κύτταρα. Η αύξηση της μεταφοράς των λιπαρών οξέων στους μύς ή η μείωση του ενδοκυτταρικού μεταβολισμού των λιπαρών οξέων οδηγεί σε αύξηση των μεταβολιτών των λιπαρών οξέων όπως η διακυλογλυκερόλη, το ακυλο-CoA συνδεδεμένο με λιπαρά οξέα και κεραμίδια. Οι εν λόγω μεταβολίτες ενεργοποιούν την κινάση της σερίνης/θρεονίνης, πιθανώς εμπλέκοντας την

πρωτεϊνική κινάση Cθ, οδηγώντας σε φωσφορυλίωση των τμημάτων της σερίνης και της θρεονίνης στους υποδοχείς της ινσουλίνης (IRS-1 και IRS-2), μειώνοντας την ικανότητα των ινσουλινικών υποδοχέων να ενεργοποιήσουν την κινάση PI3 (κινάση φωσφατιδυλνοσιτόλης). Ως απόρροια αυτού, η δραστηριότητα των υποδοχέων της γλυκόζης και άλλων γεγονότων που σχετίζονται με τη μετάδοση σημάτων, μειώνονται [48].

β) Ο λιπώδης ιστός παρουσιάζει ενδοκρινή δράση με αποτέλεσμα την παραγωγή μορίων που προάγουν την ινσουλινοαντίσταση ή την ινσουλινοευαισθησία των περιφερειακών ιστών. Μόρια που προάγουν την ινσουλινοαντίσταση είναι ο παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNF-α) και η ιντερλευκίνη (IL-6), ενώ μόρια που προάγουν την ινσουλινοευαισθησία είναι η αντιπονεκτίνη και η λεπτίνη. Η επίδραση των παραπάνω μορίων στην ινσουλινοαντίσταση φανερώνεται με την μελέτη παχύσαρκων ατόμων (αυξημένος λιπώδης ιστός) τα οποία εμφανίζουν υψηλά επίπεδα TNF-α και IL-6 και μειωμένα επίπεδα αντιπονεκτίνης [49,50]. Επίσης σύμφωνα με αποτελέσματα μελέτης η IL-6 φαίνεται πως παρεμβαίνει στη μετάδοση του σήματος της ινσουλίνης [51], στην ίδια μελέτη φάνηκε ότι τον ίδιο ρόλο παίζει και η C αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), η οποία παράγεται μεν στο ήπαρ αλλά από παράγωγα του λιπώδους ιστού [51].

Σε μοριακό επίπεδο, η αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να οφείλεται σε διαταραχές της μεταγωγής του σήματος, οι οποίες προέρχονται α) είτε από μειονεκτικότητες πριν τη σύνδεση του μορίου της ινσουλίνης με τον υποδοχέα του κυττάρου, β) είτε από μειονεκτικότητες μετά τη σύνδεση του μορίου της ινσουλίνης με τον υποδοχέα του κυττάρου [35, 48].

α) Οι μειονεκτικότητες πριν τη σύνδεση της ινσουλίνης με τον υποδοχέα του κυττάρου είναι μειονεκτικότητες που οφείλονται 1) είτε στη διαταραγμένη εκκριτική ικανότητα του β-κυττάρου του παγκρέατος 2) είτε σε ανταγωνιστές της ινσουλίνης.

1) Διαταραχή στην εκκριτική ικανότητα του β-κυττάρου του παγκρέατος.

Η διαταραχή αυτή αφορά δύο διαφορετικά επίπεδα:

i) Σε μη φυσιολογικά μόρια ινσουλίνης. Σε αρκετούς διαβητικούς ασθενείς, εντοπίστηκαν μόρια ινσουλίνης με διαφορετική δομή, δηλαδή παρουσιάζουν κάποια ισομέρεια στην κατασκευή τους συγκρινόμενα με τα φυσιολογικά. Τα ισομερή αυτά μόρια, έχουν διαφορετική βιολογική δράση, η οποία ουσιαστικά τα καθιστά ανενεργά. Η αιτία για τη σύνθεση τέτοιων ισομερών μορίων, μπορεί να είναι η μετάλλαξη του γονιδίου, το οποίο ευθύνεται για την σύνθεση της ινσουλίνης.

ii) Σε ατελής διάσπαση της προϊνσουλίνης.

Η διαδικασία της σύνθεσης σταματάει στο επίπεδο της προΐνσουλίνης, η οποία «αποθηκεύεται» στα εκκριτικά κοκκία. Κατά την διαδρομή των κοκκίων, από το σωμάτιο του Golgi μέχρι την κυτταρική μεμβράνη, συντελείτε η διάσπαση του μορίου της προΐνσουλίνης σε ινσουλίνη και σε c-πεπτίδιο, με την βοήθεια πρωτεολυτικών ενζύμων. Η ατελής διάσπαση της προΐνσουλίνης, έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση στη κυκλοφορία μορίων, τα οποία ανιχνεύονται ως μόρια ινσουλίνης, είναι όμως βιολογικώς αδρανή.

2) Ανταγωνιστές της ινσουλίνης

Οι ανταγωνιστές της ινσουλίνης μπορούν να εμποδίσουν τη σύνδεση της με τον υποδοχέα της. Οι ανταγωνιστές της ινσουλίνης χωρίζονται σε δύο ομάδες, στους ορμονικούς και στους μη ορμονικούς.

Οι ορμονικοί ανταγωνιστές είναι η γλυκαγόνη, η κορτιζόλη, η αυξητική ορμόνη, οι κατεχολαμίνες και σε ειδικές περιπτώσεις, όπως στην εγκυμοσύνη, το πλακουντιακό γαλακτογόνο. Οι μη ορμονικοί ανταγωνιστές είναι τα ελεύθερα λιπαρά οξέα, τα αντισώματα έναντι της ινσουλίνης (HLA γονότυποι), τα αντισώματα έναντι των υποδοχέων της ινσουλίνης και άλλοι ανταγωνιστές.

β) Οι μειονεκτικότητες μετά τη σύνδεση της ινσουλίνης με τον υποδοχέα του κυττάρου είναι μειονεκτικότητες που οφείλονται 1) είτε στη ικανότητα σύνδεσης της ινσουλίνης με τον υποδοχέα του κυττάρου, 2) είτε στη διαδικασία της φωσφορυλίωσης, 3) είτε στους μεταφορείς της γλυκόζης.

1) Η ικανότητα σύνδεσης της ινσουλίνης με τον υποδοχέα ποικίλει. Σε άτομα με ινσουλινοαντίσταση και ΣΔ 2 η ικανότητα σύνδεσης είναι κατά 50% μειωμένη.

2) Η πρώτη επίπτωση της σύνδεσης ινσουλίνης – υποδοχέα είναι η ενεργοποίηση της τυροσινικής κινάσης, που βρίσκεται στο ενδοκυττάριο τμήμα της β υποομάδας του υποδοχέα. Η αυτοφωσφορυλίωση επιτυγχάνεται με την απόσπαση από τη β υποομάδα του υποδοχέα μιας ενεργοποιημένης τυροσινικής κινάσης, η οποία πηγαίνει σε υπόστρωμα έξω από τον υποδοχέα. Η δραστηριότητα αυτής της κινάσης είναι ελαττωμένη σε άτομα με ινσουλινοαντίσταση και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

3) Η αντίσταση στην ινσουλίνη έχει βρεθεί ότι προκαλείται από την ελάττωση της δραστηριότητας των μεταφορέων της γλυκόζης (Glucose Transporters –GLUT) και ειδικότερα από την αποτυχία των κυστιδίων που τους περιέχουν να μετατοπιστούν σε απάντηση στην ινσουλίνη. Το σφάλμα αυτό μπορεί να αποδοθεί σε μπλοκάρισμα ή βραχυκύκλωμα στο σήμα της ινσουλίνης που φυσιολογικά προκαλεί την έναρξη της διαδικασίας μετατόπισης των

κυστιδίων αυτών. Το αποτέλεσμα είναι η μειωμένη συγκέντρωση μεταφορέων στην επιφάνεια του κυττάρου και η συνεπακόλουθη ελάττωση του ρυθμού πρόσληψης της γλυκόζης [52]. Επίσης η ινσουλινοαντίσταση μπορεί να οφείλεται σε μια σημαντική εξάντληση του mRNA που κωδικοποιεί το μεταφορέα GLUT-4, με συνέπεια την εξάντληση των ενδοκυτταρικών αποθεμάτων της αντίστοιχης πρωτεΐνης [52], γεγονός που υποδεικνύει ότι μπορεί να υπάρχει κάποια βλάβη στην πρωτεϊνοσύνθεση σε κάποιο επίπεδο πριν τη διαδικασία μετάφρασης, στο βήμα που απαιτεί mRNA ως εκμαγείο. Επομένως, ακόμα και αν η διαδικασία μετατόπισης των κυστιδίων ήταν φυσιολογική, θα εξακολουθούσε να υπάρχει ανεπαρκής αριθμός μεμβρανικών υποδοχέων που εκφράζονται κατά την ενεργοποίηση από την ινσουλίνη [52].

Τέλος αξίζει να αναφερθεί ότι το οξειδωτικό στρες έχει προστεθεί για την πρόκληση ινσουλινοαντίστασης καθώς η υπερπαραγωγή ελεύθερων ριζών συνδέεται με την ινσουλινοαντίσταση μέσω της καταστροφής των β κυττάρων του παγκρέατος [53].

5. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

5.1. ΟΡΙΣΜΟΣ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μια χρόνια νόσος που χαρακτηρίζεται από διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, των λιπών και των πρωτεϊνών. Η νόσος οφείλεται σε διαταραχή είτε της έκκρισης, είτε της δράσης της ινσουλίνης, είτε σε συνδυασμό αυτών των δύο, και έχει ως συνέπεια την πρόκληση σχετικής ή απόλυτης έλλειψης ινσουλίνης, με αποτέλεσμα τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα [54].

5.2. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ

Η σύγχρονη ταξινόμηση του σακχαρώδους διαβήτη από την αμερικάνικη διαβητολογική εταιρία βασίζεται στην αιτιολογία του διαβήτη [54]:

- Ο Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 1 (ΣΔ 1) προκαλείται από την αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος με αποτέλεσμα την πλήρη έλλειψη ή την ελάχιστη έκκριση ινσουλίνης. Ο ΣΔ 1 μπορεί να είναι ανοσολογικής αιτιολογίας ή ιδιοπαθής.

- Ο Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2 (ΣΔ 2) είναι μια ανομοιογενής ομάδα, στην οποία περιλαμβάνονται άτομα με διαταραχή της έκκρισης της ινσουλίνης και τη συνύπαρξη άλλοτε βαθμού ινσουλινοαντίστασης.
- Σακχαρώδης Διαβήτης Κυήσεως
- Άλλοι ειδικοί τύποι Σακχαρώδους Διαβήτη, ο οποίος οφείλονται σε διαφορετικές αιτίες:
 1. Γενετικές βλάβες του β – κυττάρου του παγκρέατος
Νεανικός Διαβήτης όψιμης έναρξης τύπου 1 έως 6
(Maturity Onset Diabetes of the Young – M.O.D.Y.)
 2. Γενετικές βλάβες στη δράση της ινσουλίνης
 3. Νόσοι εξωκρινούς μοίρας παγκρέατος
 4. Ενδοκρινοπάθειες
 5. Φαρμακευτικοί και Χημικοί παράγοντες
 6. Λοιμώξεις
 7. Ασυνήθης μορφές αυτοάνοσου διαβήτη
 8. Ορισμένα γενετικά σύνδρομα

5.3. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ

Τα κριτήρια που έχουν θεσπιστεί για τη διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη σύμφωνα με την αμερικάνικη διαβητολογική εταιρεία είναι [54]:

1. *Συμπτώματα και τιμή γλυκόζης πλάσματος σε τυχαίο δείγμα $\geq 200\text{mg/dl}$.*

Τυχαίο χαρακτηρίζεται το δείγμα του αίματος που λήφθηκε οποιαδήποτε ώρα κατά τη διάρκεια της ημέρας, ανεξάρτητα από το τελευταίο γεύμα. Στα κλασσικά συμπτώματα του διαβήτη περιλαμβάνονται η πολυουρία, η πολυδυψία και η ανεξήγητη απώλεια βάρους.

2. *Τιμή γλυκόζης πλάσματος νηστείας $\geq 126\text{mg/dl}$.*

Νηστικό θεωρείται το άτομο που δεν έχει καταναλώσει τροφή για τουλάχιστον 8 ώρες.

3. *Τιμή γλυκόζης 2 ώρες μετά την κατανάλωση γεύματος 75gr. άνδρης γλυκόζης στο νερό $\geq 200\text{mg/dl}$.*

Πίνακας 2.: Διάγνωση Σακχαρώδους Διαβήτη

Κατηγορία	Φυσιολογικές Τιμές	Διαταραχή Γλυκόζης Νηστείας	Διαταραχή Ανοχής Γλυκόζης	Σακχαρώδης Διαβήτης
Γλυκόζη Νηστείας	<100mg/dl	100-125mg/dl		≥126mg/dl
Γλυκόζη 2ώρες μετά λήψη 75gr. γλυκόζης	<140mg/dl		140-199mg/dl	≥200mg/dl

Πηγή: American Diabetes Association, 2009 [54]

5.3.1. ΔΥΣΑΝΟΧΗ ΣΤΗ ΓΛΥΚΟΖΗ

(Διαταραχή Γλυκόζης Νηστείας – Διαταραχή Ανοχής στη Γλυκόζη)

Έκτος από το σακχαρώδη διαβήτη, η αμερικάνικη διαβητολογική εταιρία [54] έχει ορίσει και τη δυσανοχή στη γλυκόζη ως διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης. Η δυσανοχή στη γλυκόζη αποτελεί την ενδιάμεση κατάσταση μεταξύ του φυσιολογικού μεταβολισμού της γλυκόζης και του διαβήτη, γεγονός που υποδεικνύει ότι οι διαβητικοί έχουν προηγουμένως περάσει από αυτή τη "μεταβατική" κατάσταση [55]. Ο όρος δυσανοχή στη γλυκόζη χρησιμοποιείται κλινικά ως αντικατάσταση παλαιότερων παθολογικών ορισμών, όπως ασυμπτωματικός διαβήτης, χημικός διαβήτης, υποκλινικός διαβήτης κ.α. κυρίως για να αποφευχθεί ο χαρακτηρισμός του διαβητικού, σε άτομα που δεν έχουν την τυπική εικόνα της νόσου, όσον αφορά στο είδος και την οξύτητα των συμπτωμάτων [55].

Η αμερικάνικη διαβητολογική εταιρεία, έχει αναγνωρίσει μια ομάδα ατόμων των οποίων τα επίπεδα της γλυκόζης αν και δεν είναι αρκετά υψηλά ώστε να ικανοποιούν τα κριτήρια του διαβήτη, είναι αρκετά υψηλά ώστε να μη μπορούν να θεωρηθούν φυσιολογικά. Αυτή η ομάδα ατόμων χαρακτηρίζεται από διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας όταν οι τιμές γλυκόζης νηστείας κυμαίνονται μεταξύ 100-125 mg/dl και από διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης όταν οι τιμές γλυκόζης μετά από 2 ώρες λήψης του διαλύματος γλυκόζης κυμαίνονται μεταξύ 140-199 mg/dl [54]. Οι ασθενείς αυτοί θεωρούνται ότι έχουν "προ-διαβήτη" [35].

6. ΣΧΕΣΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2

Όπως έχει ήδη αναφερθεί η ινσουλινοαντίσταση χαρακτηρίζεται από μειωμένη ικανότητα της ινσουλίνης να υποκινήσει τη χρήση της γλυκόζης από τους μυς και το λιπώδη ιστό. Επιπρόσθετα, χαρακτηρίζεται από τη μειωμένη ικανότητα της ινσουλίνης να καταστείλει την ενδογενή παραγωγή γλυκόζης στο ήπαρ, καταστέλλοντας την ηπατική γλυκογονόλυση και τη γλυκονογένεση, όπως επίσης χαρακτηρίζεται και από τη μειωμένη ικανότητα να καταστείλει την απελευθέρωση λιπαρών οξέων από το λιπώδη ιστό καταστέλλοντας τη λιπόλυση [47]. Οι

παραπάνω μεταβολικές δυσλειτουργίες έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα (υπεργλυκαιμία) εξαιτίας της παραγωγής της γλυκόζης αλλά και της παρουσίας λιπαρών οξέων τα οποία ανταγωνίζονται τη χρήση της γλυκόζης [47]. Κατά αυτόν τον τρόπο προκειμένου να επιτευχθεί ομοιόσταση της γλυκόζης στον οργανισμό και να επιτευχθούν φυσιολογικές τιμές, η παραγωγή της ινσουλίνης από τον οργανισμό συντελείται σε υψηλότερα επίπεδα με απόρροια την υπερινσουλιναιμία [26].

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, στις περισσότερες περιπτώσεις οφείλεται στον συνδυασμό δυο παραγόντων, i) της αντίστασης των ιστών στη δράση της ινσουλίνης και ii) της διαταραχής στην έκκριση της ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος. Το μέγεθος όμως που συμβάλλει ο καθένας από τους δύο αυτούς παράγοντες δεν είναι ακόμα απόλυτα ξεκάθαρο [56].

i) Οι ιστοί στους οποίους πρωτοεμφανίζεται η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι κυρίως οι μύες και το ήπαρ. Αρχικά, δηλαδή στα πρώτα στάδια της ασθένειας, υπάρχει μια αντισταθμιστική αύξηση της έκκρισης της ινσουλίνης (υπερινσουλιναιμία), η οποία διατηρεί τη συγκέντρωση της γλυκόζης σε φυσιολογικά επίπεδα, αλλά καθώς η ασθένεια εξελίσσεται, δηλαδή όταν ο διαβήτης είναι πλέον εμφανής, η έκκριση της ινσουλίνης μειώνεται σταδιακά και τα επίπεδα της είναι χαμηλότερα από τα επίπεδα που θα είχε ένα υγιές άτομο ίδιου σωματικού βάρους και ηλικίας [35]. Η υπεργλυκαιμία είναι η πρώτη επιπλοκή που εμφανίζεται από την αύξηση της μεταγευματικής γλυκόζης στο αίμα εξαιτίας της αντίστασης στην ινσουλίνη και την ακολουθεί μια αύξηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης νηστείας. Καθώς η έκκριση της ινσουλίνης μειώνεται, η ηπατική παραγωγή γλυκόζης αυξάνεται προκαλώντας μια αύξηση της γλυκόζης νηστείας. Το σημαντικότερο λοιπόν πρόβλημα στον ΣΔ 2 είναι η υπεργλυκαιμία, οπότε από μόνη της η θεραπεία της μπορεί να βελτιώσει την αντίσταση στην ινσουλίνη σε άτομα με ΣΔ 2 [35].

Η αντίσταση στην ινσουλίνη εμφανίζεται και στο λιπώδη ιστό με αποτέλεσμα η έλλειψη ινσουλίνης να οδηγεί σε αυξημένη λιπόλυση και κυκλοφορία των ελεύθερων λιπαρών οξέων. Η αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων οδηγεί σε μεγαλύτερη μείωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη σε κυτταρικό επίπεδο, με αποτέλεσμα την εξασθένηση της έκκρισης της ινσουλίνης και την αύξηση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης. Αυτά τα δύο αποτελέσματα οδηγούν στην ανάπτυξη και εξέλιξη του ΣΔ 2 [35].

ii) Τα β-κύτταρα του παγκρέατος παρουσιάζουν μειωμένη ικανότητα να αυξήσουν την έκκριση ινσουλίνης, όταν αυξάνεται η συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα. Δηλαδή, αν ο κύριος παράγοντας πρόκλησης υπεργλυκαιμίας στο ΣΔ 2, είναι η αντίσταση των ιστών στη δράση της

ινσουλίνη, κάποια άγνωστη βλάβη μέχρι στιγμής, εμποδίζει τα β-κύτταρα να αποκριθούν φυσιολογικά σε συνθήκες υπεργλυκαιμίας [35]. Σε άλλη βιβλιογραφία επίσης αναφέρεται ότι τα ενδογενή επίπεδα της ινσουλίνης μπορεί να είναι φυσιολογικά, μειωμένα ή αυξημένα αλλά παραμένουν ανεπαρκή για να ξεπεράσουν το πρόβλημα της αντίστασης των ιστών στην ινσουλίνη, με αποτέλεσμα να μην μπορούν να δράσουν στα κύτταρα στόχους τους, με επακόλουθο την υπεργλυκαιμία [35].

Αξίζει να αναφερθεί ότι στο ΣΔ 2 δεν υπάρχουν αντισώματα έναντι της ινσουλίνης ή άλλων δομών του κυττάρου, όπως συμβαίνει στο ΣΔ 1 και συνεπώς δεν συμβαίνει ανοσολογική καταστροφή των β-κυττάρων [35, 57].

7. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Οι παράγοντες κινδύνου είναι καθοριστικοί για την εκτίμηση του κινδύνου που διατρέχει ένα άτομο για την εμφάνισή μιας νόσου και είναι σημαντικό να αξιολογούνται γιατί μπορούν να αποτελέσουν στόχο θεραπευτικών παρεμβάσεων. Για να θεωρηθεί ένας παράγοντας, ως παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση μιας νόσου, θα πρέπει να υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις από πολλές μελέτες και θα πρέπει τα αποτελέσματα των ερευνών να είναι γενικεύσιμα σε όλες τις ομάδες του πληθυσμού. Επίσης θα πρέπει να έχουν διατυπωθεί οι βιολογικοί μηχανισμοί μέσω των οποίων δρα ο συγκεκριμένος παράγοντας, ενώ είναι σημαντικό να ελεγχθεί αν η τροποποίηση του παράγοντα μέσω κάποιας παρέμβασης μπορεί να οδηγήσει σε άρση της δράσης του. Ο πιο συνηθισμένος τρόπος κατηγοριοποίησης των παραγόντων κινδύνου είναι ο διαχωρισμός τους σε τροποποιήσιμους και μη - τροποποιήσιμους παράγοντες [58].

Οι παράγοντες κινδύνου που έχουν συνδεθεί με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης και κατ' επέκταση ΣΔ 2 είναι πολλοί. Ο ΣΔ 2 αποτελεί ένα πολυπαραγοντικό νόσημα που χαρακτηρίζεται από αλληλεπίδραση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Ως πολυπαραγοντικό νόσημα θα πρέπει να εκτιμηθεί το σύνολο των παραγόντων που προδιαθέτουν την ανάπτυξή του. Οι γενετικοί παράγοντες παίζουν μεγάλο ρόλο στην ανάπτυξη του ΣΔ 2 όμως οι αλλαγές που οφείλονται στα γονίδια φαίνεται να είναι συγκριτικά πιο μικρές με τις αλλαγές που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής των ανθρώπων, ο οποίος οδηγεί στο σακχαρώδη διαβήτη [54]. Οι αλλαγές στον τρόπο ζωής που συστήνονται από την αμερικάνικη διαβητολογική εταιρία [54] εστιάζουν στη μείωση της ενεργειακής πρόσληψης,

στη σύνθεση της δίαιτας και στην αύξηση της φυσικής δραστηριότητας. Ο συνδυασμός αυτών των αλλαγών αποτρέπει την πορεία προς την παχυσαρκία, η οποία από μόνη της αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη. Οι τροποποιήσιμοι και μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης και ΣΔ 2 παρουσιάζονται συνοπτικά στον ακόλουθο πίνακα [59].

Πίνακας 3.: Τροποποιήσιμοι και Μη Τροποποιήσιμοι Παράγοντες Κινδύνου

Τροποποιήσιμοι Παράγοντες	Μη – Τροποποιήσιμοι Παράγοντες
Προγεννητική Διατροφή	Φύλο
Μεταγεννητική Διατροφή	Ηλικία ≥ 45 ετών
Φυσική Δραστηριότητα	Φυλή / Εθνικότητα
Υπερβάλλον Βάρος & Παχυσαρκία	Διαβήτης Κύησης ή Προηγούμενη γέννηση εμβρύου $\geq 4\text{Kg}$
Δυσανοχή στη Γλυκόζη	Πολυκυστικές Ωοθήκες
HDL <40 mg/dl άντρες & <50 γυναίκες	Ιστορικό Αγγειακών Νοσημάτων
TAG ≥ 150 mg/dl	Οικογενειακό Ιστορικό
Αρτηριακή Υπέρταση (S ≥ 130 ή/και D ≥ 85 mm/Hg)	Γενετικοί Παράγοντες
Κατανάλωση Αλκοόλ	
Καπνιστικές Συνήθειες	
Μορφωτικό Επίπεδο	

7.1. ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΙΜΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Στους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου συγκαταλέγονται παράγοντες των οποίων η τροποποίηση μπορεί να οδηγήσει σε μείωση ή αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης και στην εξέλιξη αυτής σε ΣΔ 2. Οι τροποποιήσιμοι παράγοντες είναι περιβαλλοντικοί παράγοντες που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής του ατόμου. Οι τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου που θα αναλύσουμε στη συνέχεια είναι η προγεννητική διατροφή, η μεταγεννητική διατροφή, το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας, ο δείκτης μάζας σώματος, η δυσανοχή στη γλυκόζη, η κατανάλωση αλκοόλ, οι καπνιστικές συνήθειες και το μορφωτικό επίπεδο [54]. Έχει βρεθεί ότι η βελτίωση των τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου όπως είναι η βελτίωση της ποιότητας της διατροφής σε συνδυασμό με θετικές τροποποιήσεις στο τρόπο ζωής, όπως είναι η αύξηση της φυσικής δραστηριότητας, είναι πιο αποτελεσματικές στην πρόληψη της ινσουλινοαντίστασης και του ΣΔ 2, εν συγκρίσει με τη φαρμακευτική αγωγή σε άτομα υψηλού κινδύνου εκδήλωσης των παραπάνω [60].

7.1.1. ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Σύμφωνα με την προγεννητική αγωγή ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες που θα επιτρέψουν στον παιδί να διαμορφώσει καλή υγεία σε όλη τη διάρκεια της ενήλικης ζωής του, εντοπίζεται στην εμβρυική του ακόμα ζωή και είναι η προγεννητική διατροφή της μητέρας. Υποστηρίζεται ότι η υποθρεψία κατά τη διάρκεια της εμβρυικής ζωής έχει ως αποτέλεσμα την ανεπαρκή ανάπτυξη του εμβρύου οδηγώντας σε επιπτώσεις στην υγεία του. Η εμβρυική προσαρμογή σε χαμηλής ενέργειας ενδομήτριο περιβάλλον μπορεί να προκαλέσει μόνιμες αλλαγές στη δομή της χρωματίνης και στην έκφραση των γονιδίων που εμπλέκονται στην έκκριση της ινσουλίνης και στην ινσουλινοαντίσταση. Το χαμηλό βάρος γέννησης ως δείκτης εμβρυικής υποθρεψίας, όταν συνοδεύεται από μεγάλη επιτάχυνση της ανάπτυξης κατά την παιδική ηλικία συνιστάται παράγοντας κινδύνου για μετέπειτα εκδήλωση σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 [23, 24].

7.1.2. ΜΕΤΑΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Η διατροφή μπορεί να διαδραματίσει τόσο προστατευτικό όσο και επιβαρυντικό ρόλο για την εκδήλωση ινσουλινοαντίστασης και ΣΔ 2. Ορθές διατροφικές επιλογές μπορούν να δράσουν αποτρεπτικά ή επιβραδυντικά στην εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης και ΣΔ 2, όπως επίσης παίζουν και σημαντικό ρόλο στη διαχείρισή των παραπάνω μεταβολικών καταστάσεων. Ανθυγιεινές διατροφικές επιλογές μπορούν να δράσουν επιβαρυντικά στην εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης και ΣΔ 2. Οι διατροφικές επιλογές ενός ατόμου, είτε είναι υγιεινές είτε όχι, καθορίζονται από το σύνολο της ενεργειακής πρόσληψης και από τη μακροθρεπτική και μικροθρεπτική σύστασή τους [54]. Οι διατροφικές επιλογές μπορούν να επηρεάσει τη μεταγευματική γλυκόζη στο αίμα. Αποτελέσματα ερευνών έχουν παρουσιάσει τις μεμονωμένες επιδράσεις πολλές τροφίμων και των θρεπτικών συστατικών τους στην εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης και το ΣΔ 2 [25]. Τα τελευταία χρόνια όμως οι έρευνες έχουν την τάση να αποτιμούν ολιστικά τις διατροφικές επιλογές των ατόμων, μέσω τις μελέτης των διατροφικών ομάδων και προτύπων και όχι τα τρόφιμα και τα συστατικά τους μεμονωμένα. Με την ολιστική αποτίμηση των διατροφικών συνηθειών φαίνεται ότι αποτιμάται καλύτερα η σχέση της διατροφής με την εμφάνιση χρόνιων νοσημάτων [61]. Στη συνέχεια θα παρουσιαστεί η επίδραση μεμονωμένων τροφίμων και ποτών στην εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης και ΣΔ 2, ενώ στη συνέχεια στην επόμενη ενότητα θα παρουσιαστεί η επίδραση των διατροφικών προτύπων στην εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης και ΣΔ 2.

7.1.2.1. ΕΝΕΡΓΕΙΑΚΗ ΠΡΟΣΛΗΨΗ

Η ενεργειακή πρόσληψη παίζει καθοριστικό ρόλο στη διαχείριση του βάρους. Η μείωση των προσλαμβανόμενων θερμίδων, όταν ο ΔΜΣ είναι μεγαλύτερος από 25kg/m² αποδεικνύεται αποτελεσματική στην πρόληψη του σακχαρώδη διαβήτη. Αρνητικό ισοζύγιο ενέργειας μπορεί να επιτευχθεί μέσω της μείωσης των θερμίδων, είτε με τη μείωση του διαιτητικού λίπους και κυρίως του κορεσμένου [62,63], είτε με τη μείωση κάποιου άλλου μακροθρεπτικού συστατικού [64]. Επίσης αρνητικό ισοζύγιο μπορεί να επιτευχθεί με μέτρια αύξηση της φυσικής δραστηριότητας με αποτέλεσμα την πρόληψη της ινσουλινοαντίστασης και του ΣΔ 2 [65].

7.1.2.2. ΜΑΚΡΟΘΡΕΠΤΙΚΗ ΣΥΣΤΑΣΗ

7.1.2.2.1. ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΕΣ

Οι διατροφικές συνήθειες μπορούν να επηρεάσουν τη μεταγευματική γλυκόζη στο αίμα, καθώς τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης καθορίζονται κυρίως από τους υδατάνθρακες που προσλαμβάνονται από τις τροφές. Οι προσλαμβανόμενοι υδατάνθρακες, σύμφωνα με την αμερικάνικη διαβητολογική εταιρία, είναι συνήθως ο κυριότερος καθοριστικός παράγοντας της μεταγευματικής απόκρισης. αφού μπορούν να μειώσουν ή να αυξήσουν τη μεταγευματική γλυκόζη [54]. Η ποσότητα των προσλαμβανόμενων υδατανθράκων είναι συνήθως ο κυριότερος καθοριστικός παράγοντας της μεταγευματικής απόκρισης, ωστόσο όμως δεν υπάρχουν στοιχεία που να δείχνουν πως η συνολική ποσότητα υδατανθράκων από μόνης της σε μια δίαιτα συνιστά παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση ΣΔ 2 [66]. Εκτός από την ποσότητα είναι και ο τύπος των υδατανθράκων που ασκεί σημαντική επίδραση. Οι ενδογενείς παράγοντες που συνδέονται στενά με τα τρόφιμα που περιέχουν υδατάνθρακες και επηρεάζουν τη γλυκόζη αίματος, είναι ο τύπος του αμύλου (αμυλόζη ή αμυλοπηκτίνη), ο τρόπος παρασκευής (μέθοδος και χρόνος μαγειρέματος, θερμότητα ή υγρασία), η ωριμότητα και ο βαθμός επεξεργασίας. Εξωγενείς παράγοντες που επηρεάζουν ενδεχομένως τη μεταγευματική γλυκόζη είναι η κατανομή των υδατανθράκων του γεύματος [54]. Μια δίαιτα χαμηλών υδατανθράκων φαίνεται λοιπόν ως μια λογική προσέγγιση για τη μείωση των μεταγευματικών επιπέδων γλυκόζης. Όμως, οι τροφές που περιέχουν υδατάνθρακες είναι σημαντικές πηγές ενέργειας, φυτικών ινών, βιταμινών και μεταλλικών στοιχείων και καθοριστικοί παράγοντες της ευγεστότητας. Επομένως, η αμερικάνικη διαβητολογική εταιρία τονίζει ότι και αυτές οι τροφές πρέπει να συμπεριλαμβάνονται καθημερινά στη διατροφή των ατόμων [54].

7.1.2.2.1.1. ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ ΚΑΙ ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΟ ΦΟΡΤΙΟ

Η μεταγενεματική υπεργλυκαιμία που παρατηρείται στα μη διαβητικά αλλά και στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη, μετά τη λήψη διαφόρων τροφίμων που περιέχουν υδατάνθρακες δεν είναι ίδια, ακόμα και όταν λαμβάνονται οι ίδιες ακριβώς ποσότητες υδατανθράκων. Προκειμένου να καταταχθούν τα τρόφιμα ανάλογα με την επίδραση που έχουν στη γλυκόζη του αίματος μετά τη κατανάλωσή τους χρησιμοποιείται ο γλυκαιμικός δείκτης (ΓΔ) [67]. Ο γλυκαιμικός δείκτης μιας τροφής είναι η αύξηση πάνω από τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας σε χρονικό διάστημα 2 ωρών μετά την πρόσληψη μιας σταθερής ποσότητας της υπό εξέταση τροφής σε σχέση με την απόκριση του οργανισμού στη τροφή αναφοράς [67]. Ο γλυκαιμικός δείκτης υπολογίζεται με τη μαθηματική έκφραση της υπεργλυκαιμίας που προκύπτει όταν καταναλωθούν τα υπό εξέταση τρόφιμα, σε σχέση με την υπεργλυκαιμία που προκαλεί η λήψη γλυκόζης (δεξτρόζης) ή άσπρου ψωμιού. Η τιμή του ΓΔ για το τρόφιμο αναφοράς όποιο από τα δύο και αν είναι, είναι 100. Ο προσδιορισμός του ΓΔ ενός τροφίμου απαιτεί η μερίδα αναφοράς και η μερίδα του υπό εξέταση τροφίμου να περιέχουν το ίδιο ποσό υδατάνθρακα (25 ή 50gr.) [68].

$$\text{Γλυκαιμικός Δείκτης} = \frac{\text{[Επιφάνεια καμπύλης σακχάρου αίματος του υπό εξέταση τροφίμου]}}{\text{Επιφάνεια καμπύλης σακχάρου αίματος του τροφίμου αναφοράς}} * 100$$

Όσο μικρότερος της μονάδας είναι ο λόγος, τόσο λιγότερο αυξάνεται η γλυκόζη στο αίμα μετά από τη κατανάλωση του υπό εξέταση τροφίμου [67].

Ενώ ο γλυκαιμικός δείκτης ενός τροφίμου είναι η ανταπόκριση του οργανισμού στο συγκεκριμένο υδατανθρακούχο τρόφιμο, το γλυκαιμικό φορτίο (ΓΦ) είναι η ανταπόκριση του οργανισμού σε ένα υδατανθρακούχο γεύμα. Όσο μεγαλύτερο είναι το γλυκαιμικό φορτίο του γεύματος, τόσο μεγαλύτερη είναι η αναμενόμενη αύξηση της γλυκόζης αίματος και της έκκρισης της ινσουλίνης [69]. Το γλυκαιμικό φορτίο υπολογίζεται πολλαπλασιάζοντας την ποσότητα των υδατανθράκων που περιέχεται σε μια συγκεκριμένη μερίδα φαγητού με την τιμή του γλυκαιμικού δείκτη των συγκεκριμένων τροφών τις μερίδας, και μετά διαιρείται δια 100. Αν θέλουμε να υπολογίσουμε το γλυκαιμικό φορτίο όλης της διαίτας, προσθέτουμε όλα τα γλυκαιμικά φορτία [67].

$$\text{Γλυκαιμικό Φορτίο} = \frac{\text{[Γλυκαιμικός Δείκτης τροφής * gr. CHO τροφής]}}{100}. [42]$$

Μέσα από τις έρευνες έχει διαπιστωθεί πως δύο είναι οι κύριοι μηχανισμοί που εμπλέκουν τον υψηλό γλυκαιμικό δείκτη και το υψηλό γλυκαιμικό φορτίο της δίαιτας με την εμφάνιση ΣΔ 2. Ο πρώτος μηχανισμός αφορά την ίδια την ποσότητα των υδατανθράκων που προέρχεται από υψηλού γλυκαιμικού δείκτη τρόφιμα, η οποία οδηγεί σε υψηλότερη συγκέντρωση γλυκόζης και αυξάνει την απαίτηση για ινσουλίνη. Η χρόνια αυξημένη απαίτηση για ινσουλίνη είναι πιθανό να έχει ως αποτέλεσμα τη βλάβη των β-κυττάρων του παγκρέατος και κατά επέκταση να προκαλεί δυσανοχή στη γλυκόζη η οποία μπορεί να οδηγήσει σε εμφάνιση ΣΔ 2. Ο δεύτερος μηχανισμός αφορά τις δίαιτες υψηλού γλυκαιμικού φορτίου οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν σε αυξημένη ινσουλινοαντίσταση μέσω της επίδρασης τους στη γλυκαιμία, στα ελεύθερα λιπαρά οξέα και στην έκκριση ρυθμιστικών ορμονών [71].

Στην επιστημονική κοινότητα πραγματοποιούνται πολλές έρευνες για τον ρόλο που παίζουν τα τρόφιμα με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη και οι δίαιτες με χαμηλό γλυκαιμικό φορτίο στην πρόληψη του ΣΔ 2. Η επίδραση τόσο του γλυκαιμικού δείκτη όσο και του γλυκαιμικού φορτίου στον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ 2 έχει μελετηθεί από πληθώρα ερευνών αλλά τα αποτελέσματα είναι συχνά αντικρουόμενα [70]. Όσο αναφορά το γλυκαιμικό δείκτη, άτομα που υιοθετούν δίαιτα με τρόφιμα υψηλού γλυκαιμικού δείκτη έχουν 1,40 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εκδηλώσουν ΣΔ 2 [66]. Ακόμα όμως και αν δεχτούμε ότι ο ΣΔ 2 σχετίζεται με τη κατανάλωση τροφίμων με υψηλό ΓΔ, δεν έχουμε στοιχεία για να υποστηρίξουμε ότι η αποφυγή από το διαιτολόγιο όλων των τροφών με υψηλό ΓΔ θα αποτρέψει την εμφάνιση του ΣΔ 2 [54]. Όσο αναφορά το γλυκαιμικό φορτίο της δίαιτας δεν υπάρχουν ομοιόμορφα δεδομένα για την ευεργετική επίδραση των διαίτων χαμηλού ΓΦ στην πρόληψη εμφάνισης ΣΔ 2. Κάποιες μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει μια σχέση μεταξύ του ΓΦ της δίαιτας και της αποτροπής του κινδύνου για ανάπτυξη ΣΔ 2, άλλες μελέτες δεν έχουν καταφέρει να επιβεβαιώσουν αυτή τη σχέση, και άλλες μελέτες έδειξαν ότι δεν υπάρχει καμιά σχέση μεταξύ του ΓΦ της δίαιτας και της ευαισθησία στην ινσουλίνη [70]. Λόγω των παραπάνω αντικρουόμενων αποτελεσμάτων δεν υπάρχουν ικανοποιητικά στοιχεία που να στηρίζουν ότι οι δίαιτες με χαμηλό γλυκαιμικό φορτίο μειώνουν τον κίνδυνο για ανάπτυξη ΣΔ 2 [70]. Μια δίαιτα χαμηλή σε γλυκαιμικό φορτίο δεν μπορεί να θεωρηθεί προστατευτική, δεδομένου πως μπορεί να συνεπάγεται είτε κατανάλωση τροφίμων χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη είτε κατανάλωση τροφίμων χαμηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες [69]. Ωστόσο έχει δηχθεί πως άτομα που βρίσκονται στο υψηλότερο τεταρτημόριο για το γλυκαιμικό φορτίο είχαν 1,27 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εκδήλωσης ΣΔ 2 εν συγκρίσει με τα άτομα που βρίσκονταν στο χαμηλότερο τεταρτημόριο. Αποτελέσματα ερευνών αναφέρουν ότι η μακροχρόνια κατανάλωση δίαιτας με υψηλό ΓΦ σχετίζεται άμεσα με

αύξηση του κινδύνου για εμφάνιση ΣΔ 2, όπως επίσης η κατανάλωση διαίτας χαμηλού ΓΦ μπορεί να προστατέψει από την παχυσαρκία η οποία σχετίζεται άμεσα με την εμφάνιση ΣΔ 2 [72-74]. Οι συστάσεις της αμερικάνικης διαβητολογικής εταιρείας, αναφέρουν το γλυκαιμικό δείκτη και το γλυκαιμικό φορτίο σε όλα τα στάδια πρόληψης του ΣΔ 2, τονίζοντας ότι είναι καλό να συστήνονται τροφές με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη και πλούσιες σε φυτικές ίνες και άλλα απαραίτητα θρεπτικά συστατικά [54].

7.1.2.2.1.2. ΤΡΟΦΙΜΑ ΟΛΙΚΗΣ ΑΛΕΣΗΣ

Στα τρόφιμα ολικής άλεσης έχουν αποδοθεί θετικές ιδιότητες, καθώς φαίνεται ότι η μείωση του κινδύνου για εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη μπορεί να επιτευχθεί με αύξηση της κατανάλωσης φυτικών ινών και ανεπεξέργαστων δημητριακών [25, 75-79]. Οι φυτικές ίνες και τα ανεπεξέργαστα δημητριακά έχουν συσχετιστεί με βελτίωση της ινσουλινοαντίστασης επάγοντας την ινσουλινοευαισθησία, ανεξάρτητα από το σωματικό βάρος, μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ 2 [75]. Έκτος από την πρόληψη παρέχουν και ευεργετικές επιδράσεις στη ρύθμιση της ευγλυκαιμίας σε άτομα με ΣΔ 2. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μετα-ανάλυσης 14 προοπτικών μελετών έπειτα από προσαρμογή για το φύλο, την ηλικία και την ενεργειακή πρόσληψη, υψηλότερη κατανάλωση τροφίμων ολικής άλεσης συσχετίστηκε με χαμηλότερη γλυκόζη νηστείας και χαμηλότερη συγκέντρωση ινσουλίνης [80].

7.1.2.2.2. ΛΙΠΟΣ

Σύμφωνα με τους βιοχημικούς μηχανισμούς, η πρόσληψη του διαιτητικού λίπους μπορεί να μην προκαλεί έκκριση ινσουλίνης, μέσα από μελέτες όμως φανερώνεται ότι η πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων και trans λιπαρών οξέων συνδέεται με υπερινσουλιναίμια και κατ'επέκταση με τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ 2. Η επίδραση του διαιτητικού λίπους στην έκκριση της ινσουλίνης και στην ινσουλινοευαισθησία εξαρτάται από το είδος του λίπους της διατροφής, χωρίς αυτό όμως να επιβεβαιώνει σε όλες τις μελέτες ότι αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη ΣΔ 2 [81]. Αρκετές μελέτες [82-84] υποδηλώνουν ότι μια υψηλή αναλογία κορεσμένων λιπαρών οξέων στο αίμα και μια υψηλή διαιτητική πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων, αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ 2, όπως επίσης και μια υψηλή πρόσληψη trans λιπαρών οξέων. Σε κάποιες άλλες μελέτες όμως [85-88], δε βρέθηκε καθαρή συσχέτιση μεταξύ του κορεσμένου λίπους της διαίτας και της ανάπτυξης ΣΔ 2.

Σύμφωνα με τη μελέτη KANWU, η αντικατάσταση των κορεσμένων λιπαρών οξέων με μονοακόρεστα βελτιώνει την ινσουλινοευαισθησία [89]. Όπως και σε άλλη μελέτη η αντικατάσταση των κορεσμένων λιπαρών οξέων με μονοακόρεστα φάνηκε να έχει ευεργετικές επιδράσεις στην ευαισθησία στην ινσουλίνη τόσο σε άτομα με δυσανοχή στη γλυκόζη όσο και σε μη διαβητικά άτομα, υπό την προϋπόθεση ότι η ολική πρόσληψη λίπους δεν είναι πολύ υψηλή [90]. Επίσης, η αντικατάσταση κορεσμένων λιπαρών οξέων με πολυακόρεστα (PUFA) έχει ευεργετικές επιδράσεις στην ευαισθησία στην ινσουλίνη [91]. Μελέτες δείχνουν ότι ένα υψηλό ποσοστό πολυακόρεστου φυτικού λίπους στη δίαιτα (πλούσιου σε λινολεϊκό οξύ) [85,87,92], ή ένα υψηλό ποσοστό λινολεϊκού οξέος στους εστέρες των λιπιδίων του πλάσματος [82-84] που υποδηλώνουν υψηλή διαιτητική πρόσληψη αυτού, σχετίζεται με χαμηλό κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ 2. Τα συμπληρώματα πολυακόρεστων λιπαρών οξέων ω-3 έχουν δείξει ότι δεν είναι πιθανό να επηρεάζουν αρνητικά το μεταβολισμό της γλυκόζης [54]. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μετα-ανάλυσης η συμπληρωματική χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα γλυκόζης του αίματος, επίδραση όμως η οποία είναι αμελητέα, χωρίς όμως να έχει καμία επίδραση στη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη [93]. Επίσης σύμφωνα με τα αποτελέσματα ανασκόπησης η συμπληρωματική χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων δεν φαίνεται να έχει καμία επίδραση στο γλυκαιμικό έλεγχο ατόμων με ΣΔ 2 [94]

Συνεπώς προτείνεται η μείωση τόσο των κορεσμένων όσο και των τρανς λιπαρών και η αύξηση της κατανάλωσης μονοακόρεστων και πολυακόρεστων καθώς υπάρχουν στοιχεία πως μπορεί να μειώσουν τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ 2. Ειδικότερα από τα πολυακόρεστα το λινολεϊκό οξύ φαίνεται να βελτιώνει σημαντικά την ινσουλινοευαισθησία [95].

7.1.2.2.3. ΑΛΛΗΛΕΠΙΣΡΑΣΗ ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΑ ΚΑΙ ΛΙΠΟΥΣ ΣΤΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Σύμφωνα με αποτελέσματα μελέτης, μια δίαιτα χαμηλού λίπους, που περιέχει υψηλό ποσοστό φυτικών ινών και υδατάνθρακες χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη μπορεί να συμβάλει στην απώλεια του βάρους και στη βελτίωση της μεταβολικής εικόνας σε άτομα με δυσανοχή στη γλυκόζη [96]. Σύμφωνα με αποτελέσματα μελετών σε διαβητικούς ασθενείς, φάνηκε ότι η δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες αύξησε τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης, ινσουλίνης και τριγλυκεριδίων στο πλάσμα σε σύγκριση με τη δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε μονοακόρεστα λίπη. Ωστόσο, η δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε μονοακόρεστα λίπη δεν έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας [97,98].

Όταν το λίπος καταναλωθεί μεμονωμένα, δεν επιδράει στη κυκλοφορούμενη συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα. Τα λίπη μπορούν να καθυστερήσουν τη χώνευση ή και την απορρόφηση των διαιτητικών υδατανθράκων. Επίσης, όταν το λίπος καταναλωθεί με μια τροφή που περιέχει υδατάνθρακες, μπορεί να μειώσει τη συγκέντρωση της γλυκόζης, ή και να αυξήσει τη συγκέντρωση της ινσουλίνης [99]. Σε μια έρευνα [100] δόθηκαν σε μη διαβητικά νεαρά άτομα 50γρ. υδατανθράκων (πατάτα), με ή χωρίς 50γρ. βούτυρο. Όταν τα άτομα κατανάλωσαν πατάτα με βούτυρο, μετά από 4 ώρες η συγκέντρωση της γλυκόζης μειώθηκε, όταν κατανάλωσαν όμως μόνο πατάτα τότε η συγκέντρωση αυξήθηκε. Παρόλο όμως που η συγκέντρωση της γλυκόζης μειώθηκε μετά τη κατανάλωση πατάτας με βούτυρο, η συγκέντρωση της ινσουλίνης παρέμεινε σχεδόν η ίδια. Όταν μια ίδια μελέτη [101] πραγματοποιήθηκε σε άτομα με ΣΔ 2, η προσθήκη βούτυρου (κορεσμένο λίπος) προκάλεσε αύξηση στη συγκέντρωση ινσουλίνης. Όταν η ίδια μελέτη πραγματοποιήθηκε σε ηλικιωμένα άτομα με ΣΔ 2 δεν υπήρξε κάποια αλλαγή στην γλυκόζη αίματος από τη κατανάλωση πατάτας με βούτυρο ή από τη κατανάλωση της πατάτας μόνη της [101]. Αυτό ήρθε σε αντίθεση με την μεγάλη μείωση της γλυκόζης που σημειώθηκε σε μη διαβητικά νεαρά άτομα [100].

7.1.2.2.4. ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ

Μελέτες σε μη διαβητικά άτομα και σε άτομα με ΣΔ 2 έχουν δείξει ότι η γλυκόζη που παράγεται από τις προσλαμβανόμενες πρωτεΐνες δεν αυξάνει τη συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα, αλλά αυξάνει την ινσουλίνη [102, 103].

7.1.2.3. ΜΙΚΡΟΘΡΕΠΤΙΚΗ ΣΥΣΤΑΣΗ

7.1.2.3.1. ΧΡΩΜΙΟ, ΚΑΛΙΟ, ΜΑΓΝΗΣΙΟ, ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΣ

Η ανεπάρκεια χρωμίου, καλίου, μαγνησίου και, πιθανώς, ψευδαργύρου, επιδεινώνει ενδεχομένως τη δυσανοχή στους υδατάνθρακες [104]. Σύμφωνα με αποτελέσματα δύο ερευνών τα συμπληρώματα χρωμίου μπορεί να έχουν ευεργετική δράση στη ευγλυκαιμία ατόμων με ΣΔ 2 [105,106]. Σε δύο άλλες έρευνες όμως [107, 108] δεν αποδείχθηκε κανένα σημαντικό όφελος από τα συμπληρώματα χρωμίου σε άτομα με δυσανοχή στη γλυκόζη ή με ΣΔ 2. Σύμφωνα με αποτελέσματα μετα-ανάλυσης 15 ερευνών, οι οποίες εξέταζαν συνολικά 425 άτομα με φυσιολογική ρύθμιση γλυκόζης ή δυσανοχή στη γλυκόζη και 193 άτομα με ΣΔ 2, έδειξαν ότι δεν υπάρχει σχέση μεταξύ χρωμίου και συγκέντρωσης γλυκόζης ή ινσουλίνης στα μη διαβητικά

άτομα. Από τις μελέτες των διαβητικών ατόμων στη μετα-ανάλυση μόνο μια μελέτη με 155 συμμετέχοντες, έδειξε ότι το χρώμιο μπορεί να μειώσει τη συγκέντρωση της γλυκόζης και της ινσουλίνης, καθώς και των επιπέδων της HbA1c, ενώ στα υπόλοιπα 38 διαβητικά άτομα της μελέτης δεν επιβεβαιώθηκε καμία από τις παραπάνω σχέσεις [109].

7.1.2.3.2. ΚΑΦΕΣ

Η επίδραση του καφέ στην ινσουλινοευσαιθησία και στην εμφάνιση ΣΔ 2 εξαρτάται από την ποσότητα της ημερήσιας κατανάλωσης. Ο καφές μπορεί να εμφανίσει προστατευτική δράση στην εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης και ΣΔ 2. Ο βιολογικός μηχανισμός που εμπλέκεται στη σχέση μεταξύ καφέ και ινσουλινοαντίστασης δεν είναι ξεκάθαρος. Είναι γνωστό ότι ο καφές επιδρά στους γλυκαιμικούς δείκτες των ατόμων και ειδικότερα στη γλυκόζη νηστείας, αλλά δεν έχει ξεκαθαριστεί πλήρως σε ποιο συστατικό του ο καφές οφείλει τις ιδιότητες του καθώς τόσο η καφεΐνη όσο και οι χημικές ενώσεις μαγνησίου (λιγνάνες, χλωρογενικό οξύ) έχουν συσχετισθεί με επίδραση στο ΣΔ 2, ανάλογα με την ποσότητα κατανάλωσης. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα έρευνας για τη δράση του καφέ στο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ 2, συγκριτικά με τη κατανάλωση 1 φλιτζ. καφέ ημερησίως, η κατανάλωση 2-4 φλιτζ. ημερησίως μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης ΣΔ 2 κατά 12%, η κατανάλωση 5-8 φλιτζ. ημερησίως κατά 35%, ενώ η κατανάλωση πάνω από 9 φλιτζ. ημερησίως κατά 35%. Επίσης, στην ίδια έρευνα, η κατανάλωση 1-4 φλιτζ. ημερησίως μειώνει το κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ 2 κατά 16%, η κατανάλωση 5-8 φλιτζ. ημερησίως κατά 33%, ενώ η κατανάλωση πάνω από 9 φλιτζ. ημερησίως κατά 38% [110]. Επίσης αποτελέσματα άλλης έρευνας, η οποία χρησιμοποίησε ως αναφορά τη κατανάλωση πάνω από 5 φλιτζ. καφέ ημερησίως, έδειξαν ότι η κατανάλωση καφέ σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με μείωση της συγκέντρωσης της ινσουλίνης νηστείας και με μείωση της γλυκόζης 2 ώρες μετά την κατανάλωση γεύματος, αλλά φάνηκε ότι δεν σχετίζεται με μειωμένα επίπεδα γλυκόζης νηστείας. Αναλυτικά στην ίδια έρευνα, σε σύγκριση με τη κατανάλωση 2 ή λιγότερων φλιτζ. καφέ ημερησίως, ο κίνδυνος εμφάνισης δυσανοχής στη γλυκόζη ήταν 0,59 για τη κατανάλωση 3-4 φλιτζ. ημερησίως, 0,46 για τη κατανάλωση 5-6 φλιτζ. ημερησίως και 0,37 για τη κατανάλωση πάνω από 7 φλιτζ. ημερησίως. Μεγαλύτερη κατανάλωση καφέ ημερησίως φάνηκε να συνδέεται με μείωση του κινδύνου εμφάνισης ΣΔ 2, αποτέλεσμα όμως το οποίο δεν ήτανε στατιστικά σημαντικό [111]. Τέλος, σύμφωνα με αποτελέσματα μετα-ανάλυσης 18 ερευνών οι οποίες διεξήχθησαν μεταξύ του 1966 και 2009 με συνολική συμμετοχή 457.922 εθελοντών, φάνηκε μία σχέση μεταξύ της κατανάλωσης καφέ με καφεΐνη και της εμφάνισης ΣΔ 2. Σύμφωνα με τη

σχέση η κατανάλωση κάθε επιπρόσθετου φλιτζανιού καφέ την ημέρα μπορεί να μειώσει κατά 7% τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ 2 [112].

7.1.2.3.3. ΠΟΤΑ ΠΛΟΥΣΙΑ ΣΕ ΖΑΧΑΡΗ

Ένας ακόμα διατροφικός παράγοντας που έχει συνδεθεί με την εμφάνιση ΣΔ 2 μέσω της προαγωγής της ινσουλινοαντίστασης, είναι τα ποτά που περιέχουν ζάχαρη. Με τον όρο ποτά με ζάχαρη εννοούμε τα φρουτοποτά, τα ενεργειακή ποτά με ζάχαρη, τα αναψυκτικά και τα βιταμινούχα ποτά. Όπως προκύπτει από μια μετα-ανάλυση, τα άτομα που καταναλώνουν 1-2 ποτά με ζάχαρη ημερησίως έχουν 26% μεγαλύτερη πιθανότητα να εκδηλώσουν ΣΔ 2 εν συγκρίσει με τα άτομα που καταναλώνουν 1 ή κανένα το μήνα. Εξαιτίας της υψηλής περιεκτικότητας τους σε γρήγορα απορροφούμενους υδατάνθρακες σε συνδυασμό με τη κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων, τα ποτά με ζάχαρη είναι πιθανό να αυξήσουν το κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ 2 όχι μόνο γιατί προάγουν την ανάπτυξη παχυσαρκίας, αλλά αυξάνουν και το γλυκαιμικό φορτίο της δίαιτας οδηγώντας σε ινσουλινοαντίσταση, δυσλειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος και φλεγμονή [113].

7.1.3. ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

Ένας από τους προδιαθεσικούς παράγοντες, που καταπολεμούνται με στόχο την πρωτογενή πρόληψη του ΣΔ 2, είναι η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας. Η συστηματική φυσική δραστηριότητα μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μέθοδος πρόληψης, επιβράδυνσης αλλά και διαχείρισης του ΣΔ 2. Τα περισσότερα άμεσα οφέλη της φυσικής δραστηριότητας στην πρόληψη του ΣΔ2 έγκεινται στη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου [54]. Με τη φυσική δραστηριότητα επιτυγχάνεται η εξισορρόπηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα βελτιώνοντας την ινσουλινοευαισθησία και μειώνοντας την ινσουλινοαντίσταση. Κατά τη διάρκεια της φυσικής δραστηριότητας η μυϊκή συστολή αυξάνει την πρόσληψη γλυκόζης από τους ενεργούς μυς, ενώ παράλληλα ισορροπεί την ηπατική παραγωγή γλυκόζης, βοηθώντας στη καλύτερη ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα. Όσο αυξάνεται η ένταση της φυσικής δραστηριότητας, τόσο περισσότερο χρησιμοποιούνται οι υδατάνθρακες για να τροφοδοτήσουν τη μυϊκή δραστηριότητα.. Επίσης η πρόσληψη της γλυκόζης αίματος από τους μυς συνεχίζει να παραμένει αυξημένη για αρκετές ώρες μετά το πέρας της άσκησης [114]. Οι φυσικές δραστηριότητες που ενδείκνυται για τη πρόληψη του διαβήτη είναι οι δραστηριότητες που κινητοποιούν μεγάλες μυϊκές ομάδες. Η άσκηση δύναμης σαν μέρος ενός ολοκληρωμένου προγράμματος άσκησης το

οποίο περιλαμβάνει αερόβια άσκηση μπορεί να βελτιώσει την ανεκτικότητα στη γλυκόζη και την ινσουλινοευσαιθησία. Άλλο ένα όφελος της συστηματικής άσκησης είναι η βελτίωση της σωματικής σύστασης. Τα άτομα που έχουν αυξημένη συσσώρευση λιπώδους ιστού αναπτύσσουν ινσουλινοαντίσταση και συνεπώς βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ 2. Με τη τακτική άσκηση μειώνεται το βάρος και βελτιώνεται η σωματική σύσταση μέσω της ελάττωσης του συσσωρευμένου λίπους [114].

Σύμφωνα με αποτελέσματα μελέτης η οποία εξέταζε τη σχέση της φυσικής δραστηριότητας με το κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ 2, φαίνεται η σημαντική συμβολή της άσκησης και για τους άντρες και για τις γυναίκες στη πρόληψη εμφάνισης ΣΔ 2. Ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης ΣΔ 2 ήταν 0,69 για τα άτομα που συμμετείχαν σε ένα πρόγραμμα μέτριας φυσικής δραστηριότητας συγκρινόμενα με τα άτομα που είχαν καθιστικές συνήθειες και 0,70 για τα άτομο που συνήθιζαν να περπατούν συγκρινόμενα με τα άτομα που δεν συνήθιζαν να περπατούν [115].

7.1.4. ΥΠΕΡΒΑΛΛΟΝ ΒΑΡΟΣ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Η αμερικάνικη διαβητολογική εταιρεία τονίζει τη σημασία της αντιμετώπισης της παχυσαρκίας για την πρόληψη του ΣΔ 2 [54]. Η παχυσαρκία συνδέεται άμεσα με το ΣΔ 2 αφού επιδρά στην ινσουλινοαντίσταση, με αποτέλεσμα η απώλεια του βάρους να είναι ένας σημαντικός θεραπευτικός στόχος για τα άτομα με δυσανοχή στη γλυκόζη αλλά και ΣΔ 2 [116]. Μελέτες έχουν δείξει ότι η μέτρια απώλεια βάρους (5% του σωματικού βάρους) σε άτομα με ΣΔ 2 μπορεί να ωφελήσει στη μείωση της ινσουλινοαντίστασης, να βελτιώσει την γλυκαιμία και τη λιπαιμία και να μειώσει την πίεση αίματος [117].

Η απώλεια βάρους συστήνεται σε όλα τα άτομα που έχουν ή διατρέχουν κίνδυνο για εμφάνιση ΣΔ 2. Στα υπέρβαρα και στα παχύσαρκα άτομα με ινσουλινοαντίσταση, η μέτρια απώλεια βάρους βελτιώνει την ινσουλινοαντίσταση. Μέχρι στιγμής τα υπάρχοντα επιστημονικά στοιχεία υποστηρίζουν ότι τα εξατομικευμένα προγράμματα τα οποία περιλαμβάνουν, διατροφική εκπαίδευση, εξατομικευμένη παροχή συμβουλών, και μια μικρή αύξηση της φυσικής δραστηριότητας είναι απαραίτητα για να επιτευχθεί μια απώλεια βάρους κατά 5-7% του αρχικού [25]. Για την απώλεια βάρους είτε μια υποθερμιδική δίαιτα χαμηλού λίπους (μείωση του προσλαμβανόμενου λίπους κατά ~30% της συνολικής ενέργειας) είτε μια δίαιτα χαμηλών υδατανθράκων, μπορεί να είναι αποτελεσματική βραχυπρόθεσμα (μέχρι 1 έτος). Η αλλαγή της συμπεριφοράς όμως παραμένει ο σημαντικότερος παράγοντας για την απώλεια και τη συντήρηση του βάρους. Τα φάρμακα που βοηθούν στην απώλεια βάρους σε υπέρβαρα και

παχύσαρκα άτομα με ινσουλινοαντίσταση, δυσανοχή στη γλυκόζη και ΣΔ 2, μπορούν να βοηθήσουν στην απώλεια του 5-10% του βάρους όταν συνδυάζονται με τη τροποποίηση του τρόπου ζωής. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μετα-ανάλυσης η φαρμακευτική αγωγή οδήγησε σε μέτρια απώλεια βάρους όπως και σε μέτρια μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης [118]. Η χειρουργική επέμβαση γαστρικής μείωσης μπορεί να οδηγήσει σε ευγλυκαιμία μέσω της μείωσης του βάρους, αφού σύμφωνα με αποτελέσματα έρευνας, στο 77% των ατόμων με ΣΔ 2 που είχαν υποβληθεί σε γαστρική μείωση, μειώθηκε το σωματικό τους βάρος και παράλληλα μειώθηκαν και τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα φτάνοντας σε φυσιολογικά επίπεδα χωρίς φαρμακευτική αγωγή [119].

7.1.5. ΔΥΣΑΝΟΧΗ ΣΤΗ ΓΛΥΚΟΖΗ

Η δυσανοχή στη γλυκόζη, όπως έχει ήδη αναφερθεί, χαρακτηρίζεται από δύο καταστάσεις, α) τη διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας στην οποία τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας είναι μεταξύ 100-125 mg/dl και β) τη διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης στην οποία τα επίπεδα γλυκόζης μετά από 2 ώρες λήψης του διαλύματος γλυκόζης είναι μεταξύ 140-199 mg/dl. Και οι δύο καταστάσεις χαρακτηρίζονται από μικρότερο βαθμό υπεργλυκαιμίας συγκριτικά με το ΣΔ 2. Οι ασθενείς αυτοί θεωρούνται ότι έχουν "προ-διαβήτη" και αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου εμφάνισης της νόσου. Οι τιμές της διαταραγμένης γλυκόζης νηστείας ή της διαταραγμένης ανοχής γλυκόζης δεν αποτελούν κλινικούς δείκτες από μόνες τους αλλά παράγοντες κινδύνου εμφάνισης διαβήτη στο μέλλον [54].

Από τα άτομα με δυσανοχή στη γλυκόζη μόνο ένα μικρό ποσοστό, που κυμαίνεται μεταξύ 0-10% θα εμφανίσει διαβήτη. Αυτό σημαίνει ότι η δυσανοχή στη γλυκόζη είναι ένα μεταβολικό φαινόμενο με πολύ ευρεία εξάπλωση στο γενικότερο πληθυσμό και για αυτό το λόγο είναι σημαντικό να εκτιμηθεί ξεχωριστά και να αξιολογηθεί κατάλληλα. Πολλά άτομα με δυσανοχή στη γλυκόζη παρουσιάζουν ευγλυκαιμία στην καθημερινή τους ζωή και σχεδόν φυσιολογικές τιμές γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c), ενώ εμφανίζουν υπεργλυκαιμία μόνο όταν υπόκεινται σε δοκιμασία ανοχής γλυκόζης [120].

7.1.6. ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΑΛΚΟΟΛ

Η επίδραση του αλκοόλ στην ινσουλινοευαισθησία και στην εμφάνιση ΣΔ 2 εξαρτάται από την προσλαμβανόμενη ποσότητα, τη συχνότητα κατανάλωσης και τα συνωδά τρόφιμα. Το αλκοόλ μπορεί να έχει είτε προστατευτική είτε επιβαρυντική δράση για την εμφάνιση της

ινσουλινοαντίστασης και του ΣΔ 2. Ο βιολογικός μηχανισμός που εμπλέκεται στη σχέση μεταξύ αλκοόλης και ινσουλινοαντίστασης δεν είναι ξεκάθαρος, αλλά εικάζεται πως οφείλεται στην αύξηση της ινσουλινοευαισθησίας μετά από μέτρια κατανάλωση αλκοόλ [121], στην αύξηση της συγκέντρωσης της HDL χοληστερόλης [122] και στην αντιφλεγμονώδη δράση του [123]. Αποτελέσματα ερευνών έδειξαν πως για τους άνδρες ο σχετικός κίνδυνος εκδήλωσης ΣΔ 2 είναι 0,87, όταν καταναλώνονται 22γρ. αλκοόλης ημερησίως, δηλαδή ασκεί προστατευτική δράση, ενώ η ημερήσια κατανάλωση 60γρ. αλκοόλης και άνω φαίνεται να αυξάνει την πιθανότητα εκδήλωσης ΣΔ 2. Όσο αφορά τις γυναίκες, ο σχετικός κίνδυνος εκδήλωσης ΣΔ 2 είναι 0,60, όταν καταναλώνονται 24γρ. αλκοόλης ημερησίως, δηλαδή ασκεί περισσότερο προστατευτική δράση εν συγκρίσει με τους άντρες, ενώ η επιβαρυντική επίδραση εμφανίζεται με την κατανάλωση 50γρ. αλκοόλης ανά ημέρα, καθώς ο σχετικός κίνδυνος είναι 1,02 [28]. Τέλος όσο αφορά τη κατανάλωση αλκοόλ με τη συνοδεία τροφίμων φαίνεται ότι οι μεσαίες ποσότητες αλκοόλ, έχουν ελάχιστες οξείες επιδράσεις στη συγκέντρωση της γλυκόζης και στη συγκέντρωση της ινσουλίνης στο αίμα. Η ταυτόχρονη όμως κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων υδατανθράκων και αλκοόλ μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα [121].

7.1.7. ΚΑΠΝΙΣΤΙΚΕΣ ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ

Το ενεργητικό και το παθητικό κάπνισμα μπορούν να αυξήσουν το κίνδυνο εμφάνιση ΣΔ 2 [124, 125]. Αποτελέσματα μελέτης στην οποία συμμετείχαν συνολικά 28.406 εθελοντές μετά από προσαρμογή για το ΔΜΣ, τον λόγο περιφέρειας/ισχίου και την κατανάλωση αλκοόλ, ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΔ 2 ήταν 1,49 και 1,31 για τους τωρινούς και τους πρώην καπνιστές άντρες, αντίστοιχα σε σύγκριση με τους μη καπνιστές άντρες. Ο κίνδυνος ήταν υψηλότερος για τους άντρες ηλικίας 40-69 ετών. Στις γυναίκες, ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΔ 2 δεν ήταν στατιστικά σημαντικός ακόμα και για τις ηλικίες 40-69. Συμπερασματικά σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παραπάνω μελέτης ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΔ 2 συνδέεται με το κάπνισμα κυρίως στους άντρες είτε ο καπνιστής είναι ακόμα ενεργός ή πρώην, δεν συμβαίνει το ίδιο όμως και στις γυναίκες [126]. Αποτελέσματα προοπτικής μελέτης η οποία κράτησε 8 χρόνια εξέτασε 27.635 μη διαβητικά άτομα ηλικίας 35-44 ετών. Οι εθελοντές κατηγοριοποιήθηκαν σε μη καπνιστές, σε πρώην καπνιστές και σε καπνιστές. Μετά από 8 χρόνια το 4,2% των εθελοντών είχαν εμφανίσει ΣΔ 2. Σε σύγκριση με τους μη καπνιστές, ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΔ 2 για τους καπνιστές ήταν 1,60 και για τους πρώην καπνιστές ήταν 1,22. Ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΔ 2 για τους πρώην καπνιστές διαφέρει ανάλογα με τα χρόνια αποχής. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνας το κάπνισμα αποτελεί ανεξάρτητο και τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου. Η διακοπή του

καπνίσματος όσο πιο νωρίς γίνει μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ 2 σε επίπεδα ίδια με τον κίνδυνο εμφάνισης που έχουν και οι μη καπνιστές [127]. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της Western New York Study το κάπνισμα σχετίζεται θετικά με την εμφάνιση δυσανοχής στη γλυκόζη. Από τους 924 μη διαβητικούς καπνιστές εθελοντές οι οποίοι είχαν επιβαρυσμένο οικογενειακό ιστορικό διαβήτη, μετά από 6 χρόνια οι 101 εμφάνισαν δυσανοχή στη γλυκόζη ($P<0.05$). Αποτέλεσμα το οποίο οδηγεί στο συμπέρασμα ότι το κάπνισμα σχετίζεται θετικά με την εμφάνιση δυσανοχής στη γλυκόζη [128].

7.1.8. ΜΟΡΦΩΤΙΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ

Η διατροφή πολλών ατόμων είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με την καταγωγή τους, τους κοινωνικό-οικονομικούς παράγοντες, τη θέληση για επιβίωση καθώς και με το μορφωτικό επίπεδο που διαθέτουν. Οι έρευνες αποδεικνύουν ότι όλοι οι παραπάνω παράγοντες επηρεάζουν τις διατροφικές συνήθειες και συνεπώς και την υγεία των ατόμων. Η αδυναμία της πρόληψης εμφάνισης ΣΔ 2 εξαρτάται από το χαμηλό βιοτικό και μορφωτικό επίπεδο των ατόμων. Πράγματι περισσότερα χρόνια εκπαίδευσης σημαίνει καλύτερες και πιο εμπειριστατωμένες γνώσεις πάνω στο θέμα της υγιεινής διατροφής, μειωμένη πιθανότητα αύξησης του σωματικού βάρους και συνεπώς καλύτερη υγεία και αποφυγή ανάπτυξης ΣΔ 2 [30]. Υπάρχουν αρκετές μελέτες οι οποίες συσχέτισαν την επίδραση του παράγοντα μορφωτικό επίπεδο στην εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη. Οι έρευνες αυτές πραγματοποιήθηκαν σε ηλικιωμένους και σε άτομα με χαμηλό μορφωτικό επίπεδο και επομένως με περιορισμένη γνώση πάνω σε θέματα διατροφής και πρόληψης ασθενειών. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα τα άτομα αυτά φαίνεται να είναι περισσότερο επιρρεπή στην εμφάνιση ΣΔ 2 [129,130].

Στη μελέτη EPIC [129], συμμετείχαν συνολικά 99.744 άτομα ηλικίας πάνω από 60 ετών από τις ακόλουθες χώρες: Ελλάδα, Ιταλία, Ισπανία, Γαλλία, Γερμανία, Δανία, Ολλανδία, Νορβηγία, Σουηδία και Ηνωμένο Βασίλειο. Κατά την έρευνα παρουσιάστηκαν δύο μοντέλα διατροφικών συνηθειών. Το πρώτο μοντέλο περιλάμβανε υγιεινές ομάδες τροφίμων και το δεύτερο μη υγιεινές ομάδες τροφίμων. Το υγιεινό μοντέλο το προτίμησαν τα νεότερα άτομα με υψηλό μορφωτικό επίπεδο, ενώ το μη υγιεινό μοντέλο το προτίμησαν άτομα μεγαλύτερης ηλικίας με χαμηλό μορφωτικό επίπεδο. Συμπερασματικά τα άτομα χαμηλού μορφωτικού επιπέδου που προτίμησαν τις μη υγιεινές ομάδες τροφίμων έχουν περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν ΣΔ 2 λόγω των διατροφικών τους επιλογών. Σε άλλη μελέτη [130] αναφέρεται ότι η εμφάνιση του ΣΔ 2 και η αδυναμία της πρόληψής του εξαρτάται από το χαμηλό βιοτικό και μορφωτικό

επίπεδο των ατόμων. Θεωρείται ότι οι συνθήκες διαβίωσης και το μορφωτικό επίπεδο των ατόμων σε συνδυασμό με την εκπαίδευση (διατροφικές συστάσεις και άσκηση) αποτελούν ένα ικανοποιητικό εργαλείο για την υιοθέτηση ενός καλού τρόπου ζωής. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνας, τα άτομα που εκπαιδεύτηκαν σε ένα πιο υγιεινό τρόπο ζωής μείωσαν την 2ωρη γλυκόζη κατά 0,84mmol/l σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ενώ μετά από 1 χρόνο η εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη μειώθηκε κατά 50% σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Επίσης, σύμφωνα με αποτελέσματα ερευνών που πραγματοποιήθηκαν σε διαβητικά άτομα, η σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής τους επηρεάζεται, από ένα πλήθος κοινωνικοδημογραφικών παραγόντων συμπεριλαμβανομένου και του μορφωτικού επιπέδου. Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε δείγμα 236 διαβητικών ενηλίκων στην περιοχή της Λέσβου, βρέθηκε ότι το 81,8% των διαβητικών είχε κατώτερο μορφωτικό επίπεδο και το 14,3% μέσο μορφωτικό επίπεδο. Τα αποτελέσματα αυτά συμβαδίζουν με τα αντίστοιχα άλλων ερευνών, που έδειξαν ότι ένας αριθμός κοινωνικοοικονομικών και δημογραφικών παραγόντων όπως είναι το φύλο, η ηλικία, το μορφωτικό επίπεδο και η οικογενειακή κατάσταση αποτελούν προσδιοριστικούς παράγοντες της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής τόσο για το γενικό πληθυσμό (μη διαβητικούς) όσο και για τους διαβητικούς [131].

7.2. ΜΗ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΙΜΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Στους μη τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου συγκαταλέγονται παράγοντες οι οποίοι δεν καταδέχονται τροποποίηση. Οπότε η μείωση ή αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης και κατ' επέκτασης ΣΔ 2, εξαρτάται μόνο από την παρουσία ή όχι του παράγοντα κινδύνου. Οι μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου που θα αναλύσουμε στη συνέχεια είναι η ηλικία, το φύλο, η φυλή και η εθνικότητα καθώς και το οικογενειακό ιστορικό διαβήτη και η γενετική προδιάθεση.

7.2.1. ΦΥΛΟ – ΗΛΙΚΙΑ – ΦΥΛΗ – ΕΘΝΙΚΟΤΗΤΑ

Η συχνότητα εμφάνισης της νόσου είναι μεγαλύτερη στα άρρενα από ότι στα θήλεα άτομα [32]. Η συχνότητα της νόσου αυξάνει σημαντικά με την πρόοδο της ηλικίας, αφού μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης παρουσιάζουν τα άτομα που έχουν ξεπεράσει το 40^ο έτος της ηλικίας τους, πρόσφατες μελέτες όμως δείχνουν ότι το όριο αυτό της ηλικίας έχει αρχίσει και μειώνεται [31]. Η ανοχή στη γλυκόζη μειώνεται σταδιακά με την πρόοδο της ηλικίας, ενώ συχνά παρατηρείται

και ταυτόχρονη ύπαρξη ινσουλινοαντίστασης. Επίσης, η πρόοδος της ηλικίας φθίνει τη λειτουργία του παγκρέατος και εγκαθίστανται προβλήματα στην έκκριση της ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος. Μεγάλη ανησυχία προκαλεί το γεγονός ότι τα τελευταία χρόνια παρατηρούνται πολλά περιστατικά ινσουλινοαντίστασης και ΣΔ 2 σε παιδιά και εφήβους [31]. Σχετικά με τη φυλή, μια αυξημένη τάση εμφάνισης παρουσιάζεται στους Ισπανούς, στους αυτόχθονες Αμερικάνους, στους Αφρικάνους, στους Αφρικανό-Αμερικάνους και σε ορισμένες ασιατικές φυλές [33].

7.2.2. ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 χαρακτηρίζεται από ισχυρή κληρονομική προδιάθεση, ισχυρότερη εκείνης του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1. Η νόσος συνήθως προσβάλλει περισσότερα μέλη της ίδιας οικογένειας, αφού περίπου το 15 – 25% των συγγενών πρώτου βαθμού θα εκδηλώσουν και αυτά είτε δυσανοχή στη γλυκόζη είτε ΣΔ 2. Όταν ο ένας γονέας έχει σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, η πιθανότητα τα τέκνα να παρουσιάσουν τη νόσο στην ενήλικη ζωή τους είναι της τάξης του 38%, ενώ όταν και οι δύο γονείς έχουν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, η πιθανότητα είναι της τάξης του 60% και όταν κανείς από τους γονείς δεν είναι διαβητικός τότε η πιθανότητα είναι 10%. [132]. Η ισχυρή κληρονομική προδιάθεση του ΣΔ 2, φανερώνεται και μέσα από τη μελέτη των δίδυμων αδελφών. Η προσβολή από την νόσο, των διζυγωτικών διδύμων είναι της τάξης του 17%-20%, ενώ των μονοζυγωτικών είναι της τάξης του 35-58%. Επίσης, εάν συμπεριληφθεί και η εμφάνιση δυσανοχής στη γλυκόζη στους μονοζυγωτικούς διδύμους, η προσβολή από τη νόσο είναι της τάξης του 88%, γεγονός το οποίο υπογραμμίζει το σημαντικό ρόλο της κληρονομικότητας στην εμφάνιση της μορφής αυτής του σακχαρώδους διαβήτη [133].

Αξίζει να αναφερθεί ότι η διερεύνηση της κληρονομικής προδιάθεσης μέσω της μελέτης των διδύμων εστιάζει στη μελέτη ατόμων που από τη σύλληψη τους και τις περισσότερες φορές μέχρι τα χρόνια της ενηλικίωσης, μοιράζονται ενδομήτρια και εξωμήτρια το ίδιο περιβάλλον (θρεπτικό και μη). Επίσης η μελέτη εστιάζει στους μονοζυγωτικούς διδύμους γιατί οι διζυγωτική μοιράζονται μόνο το 50% των γονιδίων τους σε σχέση με τους μονοζυγωτικούς. Επειδή όμως εστιάζει στη μελέτη των μονοζυγωτικών υπάρχει κίνδυνος υπερεκτίμησης της γενετικής προδιάθεσης για εμφάνιση ΣΔ 2. Ο λόγος έγκειται στο ότι στους μονοζυγωτικούς διδύμους εμφανίζεται συχνά χαμηλό βάρος γέννησης, το οποίο από μόνο του αποτελεί παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση ΣΔ 2 στην ενήλικη ζωή [133].

Ενδιαφέρον αποτελεί το αποτέλεσμα έρευνας το οποίο αναφέρει ότι τα άτομα με οικογενειακό ιστορικό διαβήτη επέδειξαν κατά 2,2 φορές μεγαλύτερη επιτυχία στο να πραγματοποιήσουν αλλαγές στον τρόπο ζωής με σκοπό να αντιμετωπίσουν τη νόσο [134].

7.2.3. ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗ

Η γενετική βάση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 είναι πολυσύνθετη και σε πολλά σημεία ακόμα άγνωστη. Για την εμφάνιση του ΣΔ 2 σημαντικό ρόλο παίζουν γονίδια που φέρουν συγκεκριμένους πολυμορφισμούς, οι οποίοι αυξάνουν ή μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Η δράση των πολυμορφισμών αυτών φαίνεται να επηρεάζεται από τη δράση περιβαλλοντικών παραγόντων. Αποτελέσματα ερευνών αποκαλύπτουν την επίδραση πολυμορφισμών γονιδίων στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας [34].

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης του Dupuis και των συνεργατών του [34] η οποία πραγματοποιήθηκε το 2010 αποκαλύφθηκαν νέοι γενετικοί τόποι οι οποίοι εμπλέκονται στην ομοιόσταση της γλυκόζης. Η μετα-ανάλυση εξέτασε 21 μελέτες σάρωσης ανθρώπινου γονιδιώματος (GWAS) και συνέδεσε διαφορετικούς πολυμορφισμούς με τη γλυκόζη νηστείας, τα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης 2 ώρες μετά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης καθώς και με την πιθανότητα εμφάνισης ΣΔ 2. Οι τιμές της γλυκόζης βοηθούν στον προσδιορισμό των προδιαβητικών ατόμων, ενώ η διαταραγμένη έκκριση ινσουλίνης αποτελεί δείκτη της ανεπαρκούς έκκρισης ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος. Τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης που θα παρουσιαστούν στη συνέχεια αφορούν την επίδραση συγκεκριμένων πολυμορφισμών γονιδίων στις τιμές των γλυκαιμικών δεικτών, με δεδομένη την ύπαρξη ενός αλληλόμορφου κινδύνου.

1^{ος} Πολυμορφισμός: Το γονίδιο **GCK** κωδικοποιεί το ένζυμο γλυκοκινάση που καταλύει τη φωσφορυλίωση της γλυκόζης στη πρώτη αντίδραση της κύριας γλυκολυτικής πορείας [42]. Ο μελετώμενος πολυμορφισμός που βρίσκεται κοντά στο γονίδιο GCK είναι ο **rs4607517**, με φυσιολογικό αλληλόμορφο το G και αλληλόμορφο κινδύνου το A. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μεταανάλυσης, ο πολυμορφισμός οδηγεί σε αύξηση της γλυκόζης νηστείας κατά 0,062mmol/l, σε αύξηση της ινσουλίνης νηστείας κατά 0,004pmol/l, σε αύξηση της γλυκόζης 2 ώρες μετά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης κατά 0,097mmol/l και σε μείωση της ινσουλίνης 2 ώρες μετά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης κατά 0,012pmol/l [34].

2^{ος} Πολυμορφισμός: Το γονίδιο **GCKR** κωδικοποιεί μια ρυθμιστική πρωτεΐνη που αναστέλλει τη GCK στο ήπαρ και στα β-κύτταρα του παγκρέατος [135]. Ο μελετώμενος πολυμορφισμός που βρίσκεται κοντά στο γονίδιο GCKR είναι ο **rs780094**, με φυσιολογικό αλληλόμορφο το T και αλληλόμορφο κινδύνου το C. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης, ο πολυμορφισμός οδηγεί σε αύξηση της γλυκόζης νηστείας κατά 0,029mmol/l, σε αύξηση της ινσουλίνης νηστείας κατά 0,032pmol/l αλλά και σε μείωση της γλυκόζης 2 ώρες μετά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης κατά 0,091mmol/l [34].

3^{ος} Πολυμορφισμός: Το γονίδιο **G6PC2** κωδικοποιεί το ένζυμο φωσφατάση της 6-P-Γλυκόζης που καταλύει την υδρόλυση της 6-P-Γλυκόζης κατά τη κύρια γλυκολυτική πορεία και τη γλυκονεογένεση, οδηγώντας σε απελευθέρωση γλυκόζης στο αίμα [136]. Ο μελετώμενος πολυμορφισμός που βρίσκεται κοντά στο γονίδιο G6PC2 είναι ο **rs560887**, με φυσιολογικό αλληλόμορφο το T και αλληλόμορφο κινδύνου το C. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης, ο πολυμορφισμός οδηγεί σε αύξηση της γλυκόζης νηστείας κατά 0,075mmol/l, σε μείωση της ινσουλίνης νηστείας κατά 0,007pmol/l, σε αύξηση της γλυκόζης 2 ώρες μετά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης κατά 0,017mmol/l και σε μείωση της ινσουλίνης 2 ώρες μετά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης κατά 0,031pmol/l [34].

4^{ος} Πολυμορφισμός: Το γονίδιο **ADCY5** κωδικοποιεί το ένζυμο αδενυλική κυκλάση η οποία καταλύει την παραγωγή της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP) [137]. Ο μελετώμενος πολυμορφισμός που βρίσκεται κοντά στο γονίδιο ADCY5 είναι ο **rs11708067**, με φυσιολογικό αλληλόμορφο το G και αλληλόμορφο κινδύνου το A. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης, ο πολυμορφισμός οδηγεί σε αύξηση της γλυκόζης νηστείας κατά 0,027mmol/l, σε μείωση της ινσουλίνης νηστείας κατά 0,011pmol/l, σε αύξηση της γλυκόζης 2 ώρες μετά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης κατά 0,094mmol/l και σε αύξηση της ινσουλίνης 2 ώρες μετά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης κατά 0,008pmol/l [34].

5^{ος} Πολυμορφισμός: Το γονίδιο **MTNR1B** κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη που συνιστά τον υποδοχέα της μελατονίνης, μιας ορμόνης η οποία παράγεται από την επίφυση και εμπλέκεται στο κερκάδιο ρυθμό [138,139,140]. Ο μελετώμενος πολυμορφισμός που βρίσκεται κοντά στο γονίδιο MTNR1B είναι ο **rs10830963**, με φυσιολογικό αλληλόμορφο το C και αλληλόμορφο κινδύνου το G. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης, ο πολυμορφισμός οδηγεί σε αύξηση της γλυκόζης νηστείας κατά 0,067mmol/l, σε μείωση της ινσουλίνης νηστείας κατά 0,006pmol/l, σε αύξηση της γλυκόζης 2 ώρες μετά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης κατά

0,056mmol/l και σε αύξηση της ινσουλίνης 2 ώρες μετά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης κατά 0,034pmol/l [34].

6^{ος} Πολυμορφισμός: Το γονίδιο **DGKB** κωδικοποιεί το β ισότοπο της καταλυτικής περιοχής της κινάσης της διακυλογλυκερόλης, η οποία ρυθμίζει την ενδοκυττάρια συγκέντρωση της διακυλογλυκερόλης, ενώ το γονίδιο **TMEM195** κωδικοποιεί τη διαμεμβρανική πρωτεΐνη 195, η οποία είναι μια φωσφοπρωτεΐνη που εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στο ήπαρ [141, 142]. Ο μελετώμενος πολυμορφισμός που βρίσκεται κοντά στα γονίδια DGKB και TMEM195 είναι ο **rs2191349**, με φυσιολογικό αλληλόμορφο το G και αλληλόμορφο κινδύνου το T. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης, ο πολυμορφισμός οδηγεί σε αύξηση της γλυκόζης νηστείας κατά 0,030mmol/l, σε μείωση της ινσουλίνης νηστείας κατά 0,002pmol/l και σε μείωση της ινσουλίνης 2 ώρες μετά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης κατά 0,006pmol/l [34].

7^{ος} Πολυμορφισμός: Το γονίδιο **MADD** κωδικοποιεί τη μιτογόνο ενεργοποιημένη πρωτεϊνική κινάση, η οποία εμπλέκετε στον πολλαπλασιασμό των β-κυττάρων του παγκρέατος, στη διατήρηση της μάζας των β-κυττάρων και στην έκκριση ινσουλίνης [143]. Ο μελετώμενος πολυμορφισμός που βρίσκεται κοντά στο γονίδιο MADD είναι ο **rs7944584**, με φυσιολογικό αλληλόμορφο το T και αλληλόμορφο κινδύνου το A. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης ο πολυμορφισμός οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας κατά 0,021mmol/l, σε αύξηση των επιπέδων ινσουλίνης νηστείας κατά 0,002pmol/l, με μείωση της γλυκόζης 2 ώρες μετά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης κατά 0,017mmol/l και σε μείωση της ινσουλίνης 2 ώρες μετά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης κατά 0,019pmol/l [34].

8^{ος} Πολυμορφισμός: Το γονίδιο **ADRA2A** κωδικοποιεί έναν αδρενεργικό υποδοχέα που εκφράζεται στα β-κύτταρα του παγκρέατος και η ενεργοποίησή του πιθανώς τροποποιεί την απελευθέρωση ινσουλίνης [144]. Ο μελετώμενος πολυμορφισμός που βρίσκεται κοντά στο γονίδιο ADRA2A είναι ο **rs10885122**, με φυσιολογικό αλληλόμορφο το T και αλληλόμορφο κινδύνου το G. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης ο πολυμορφισμός οδηγεί σε αύξηση της γλυκόζης νηστείας κατά 0,022mmol/l, σε αύξηση της ινσουλίνης νηστείας κατά 0,001pmol/l, σε αύξηση της γλυκόζης 2 ώρες μετά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης κατά 0,017mmol/l και σε μείωση της ινσουλίνης 2 ώρες μετά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης κατά 0,051pmol/l [34].

9^{ος} Πολυμορφισμός: Το γονίδιο **FADS1** κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη, τη δεσατουράση 1 των λιπαρών οξέων. Ένα από τα προϊόντα της δράσης του ενζύμου είναι το αραχιδονικό οξύ, το οποίο αυξάνει τη μεσολαβούμενη από τη γλυκόζη έκκριση ινσουλίνης [145]. Ο μελετώμενος

πολυμορφισμός που βρίσκεται κοντά στο γονίδιο FADS1 είναι ο **rs174550**, με φυσιολογικό αλληλόμορφο το C και αλληλόμορφο κινδύνου το T. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, ο πολυμορφισμός οδηγεί σε αύξηση της γλυκόζης νηστείας κατά 0,017mmol/l, σε μείωση της ινσουλίνης νηστείας κατά 0,011pmol/l, σε αύξηση της γλυκόζης 2 ώρες μετά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης κατά 0,013mmol/l και σε μείωση της ινσουλίνης 2 ώρες μετά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης κατά 0,003 pmol/l [34].

10^{ος} Πολυμορφισμός: Το γονίδιο **CRY2** κωδικοποιεί το κρυπτόχρωμα 2 που εμπλέκεται στο κινκάρδιο ρυθμό και μηδενική μετάλλαξη οδηγεί σε διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης [146]. Ο μελετώμενος πολυμορφισμός που βρίσκεται κοντά στο γονίδιο CRY2 είναι ο **rs11605924**, με φυσιολογικό αλληλόμορφο το C και αλληλόμορφο κινδύνου το A. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, ο πολυμορφισμός οδηγεί σε αύξηση της γλυκόζης νηστείας κατά 0,015mmol/l, σε αύξηση της ινσουλίνης νηστείας κατά 0,001pmol/l και σε αύξηση της ινσουλίνης 2 ώρες μετά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης κατά 0,006pmol/l [34].

11^{ος} Πολυμορφισμός: Το γονίδιο **SLC2A2** κωδικοποιεί το μεταφορέα GLUT 2 που είναι υπεύθυνος για τη μεταφορά της γλυκόζης μέσα στα β-κύτταρα του παγκρέατος και για την πυροδότηση της έκκρισης της ινσουλίνης [147]. Ο μελετώμενος πολυμορφισμός που βρίσκεται κοντά στο γονίδιο SLC2A2 είναι ο **rs11920090**, με φυσιολογικό αλληλόμορφο το A και αλληλόμορφο κινδύνου το T. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, ο πολυμορφισμός οδηγεί σε αύξηση της γλυκόζης νηστείας κατά 0,020mmol/l, σε αύξηση της ινσουλίνης νηστείας κατά 0,002pmol/l, σε αύξηση της γλυκόζης 2 ώρες μετά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης κατά 0,015mmol/l και σε μείωση της ινσουλίνης 2 ώρες μετά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης κατά 0,022pmol/l [34].

12^{ος} Πολυμορφισμός: Το γονίδιο **GLIS3** κωδικοποιεί ένα μεταγραφικό παράγοντα που συμμετέχει στην οντογένεση των β-κυττάρων [148,149]. Ο μελετώμενος πολυμορφισμός που βρίσκεται κοντά στο γονίδιο GLIS3 είναι ο **rs7034200**, με φυσιολογικό αλληλόμορφο το C και αλληλόμορφο κινδύνου το A. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, ο πολυμορφισμός οδηγεί σε αύξηση της γλυκόζης νηστείας κατά 0,018mmol/l, σε μείωση της ινσουλίνης νηστείας κατά 0,014pmol/l, σε αύξηση της γλυκόζης 2 ώρες μετά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης κατά 0,031mmol/l και σε αύξηση της ινσουλίνης 2 ώρες μετά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης κατά 0,010pmol/l [34].

13^{ος} Πολυμορφισμός: Το γονίδιο **PROX 1** κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη που έχει ρόλο συγκαταστολέα του ηπατοκυτταρικού πυρηνικού παράγοντα 4α, ο οποίος επηρεάζει την

ανάπτυξη των β-κυττάρων του παγκρέατος [150]. Ο μελετώμενος πολυμορφισμός που βρίσκεται κοντά στο γονίδιο PROX 1 είναι ο **rs340874**, με φυσιολογικό αλληλόμορφο το T και αλληλόμορφο κινδύνου το C. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, ο πολυμορφισμός οδηγεί σε αύξηση της γλυκόζης νηστείας κατά 0,013mmol/l, σε μείωση της ινσουλίνης νηστείας κατά 0,002pmol/l, σε αύξηση της γλυκόζης 2 ώρες μετά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης κατά 0,030mmol/l και σε μείωση της ινσουλίνης 2 ώρες μετά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης κατά 0,007pmol/l [34].

14^{ος} Πολυμορφισμός: Το γονίδιο **C2CD4B** εκφράζεται στο πάγκρεας αλλά ο ρόλος του στην ομοιοστάση της γλυκόζης παραμένει ασαφής [151]. Ο μελετώμενος πολυμορφισμός που βρίσκεται κοντά στο γονίδιο C2CD4B είναι ο **rs11071657**, με φυσιολογικό αλληλόμορφο το G και αλληλόμορφο κινδύνου το A. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, ο πολυμορφισμός οδηγεί σε αύξηση της γλυκόζης νηστείας κατά 0,008mmol/l, σε μείωση της ινσουλίνης νηστείας κατά 0,009pmol/l, σε μείωση της γλυκόζης 2 ώρες μετά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης κατά 0,065mmol/l και σε μείωση της ινσουλίνης 2 ώρες μετά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης κατά 0,006pmol/l [34].

15^{ος} Πολυμορφισμός: Το γονίδιο **SLC30A8** κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη μεταφορέα ψευδαργύρου, η οποία είναι υπεύθυνη για την εκροή του από το κύτταρο και εκφράζεται στο πάγκρεας [152]. Ο μελετώμενος πολυμορφισμός που βρίσκεται κοντά στο γονίδιο SLC30A8 είναι ο **rs13266634**, με φυσιολογικό αλληλόμορφο το T και αλληλόμορφο κινδύνου το C. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, ο πολυμορφισμός οδηγεί σε αύξηση της γλυκόζης νηστείας κατά 0,027mmol/l, σε μείωση της ινσουλίνης νηστείας κατά 0,004pmol/l, σε αύξηση της γλυκόζης 2 ώρες μετά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης κατά 0,093mmol/l και σε μείωση της ινσουλίνης 2 ώρες μετά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης κατά 0.011pmol/l [34].

16^{ος} Πολυμορφισμός: Το γονίδιο **IGF1** κωδικοποιεί τον ινσουλινοτρόπο παράγοντα ανάπτυξης 1 και μηδενικές μεταλλάξεις σε αυτό έχουν συνδεθεί με διαταραγμένη ομοιοστάση γλυκόζης και με ινσουλινοαντίσταση [153]. Ο μελετώμενος πολυμορφισμός που βρίσκεται κοντά στο γονίδιο IGF1 είναι ο **rs35767**, με φυσιολογικό αλληλόμορφο το A και αλληλόμορφο κινδύνου το G. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, ο πολυμορφισμός οδηγεί σε αύξηση της γλυκόζης νηστείας κατά 0,012mmol/l, σε αύξηση της ινσουλίνης νηστείας κατά 0,010pmol/l, σε αύξηση της γλυκόζης 2 ώρες μετά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης κατά 0,027mmol/l και σε αύξηση της ινσουλίνης 2 ώρες μετά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης κατά 0,015pmol/l [34].

17^{ος} Πολυμορφισμός: Το γονίδιο **TCF7L2** κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη μεταγραφικό παράγοντα, η οποία ρυθμίζει το γονίδιο της προγλυκάνης που με τη σειρά του κωδικοποιεί το γλυκαγονοειδές πεπτίδιο 1 (GLP-1), το οποίο εμπλέκεται στην ομοιόσταση της γλυκόζης. Το γονίδιο αυτό να έχει συσχετισθεί με το ΣΔ 2 [154]. Ο μελετώμενος πολυμορφισμός που βρίσκεται κοντά στο γονίδιο TCF7L2 είναι ο **rs7903146**, με φυσιολογικό αλληλόμορφο το C και αλληλόμορφο κινδύνου το T. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, ο πολυμορφισμός οδηγεί σε αύξηση της γλυκόζης νηστείας κατά 0,012mmol/l, σε αύξηση της γλυκόζης 2 ώρες μετά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης κατά 0,118mmol/l και σε αύξηση σε αύξηση της ινσουλίνης 2 ώρες μετά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης κατά 0,010pmol/l [34].

Οι προαναφερόμενοι πολυμορφισμοί επιδρούν στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας, στα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας, στη γλυκόζη και στην ινσουλίνη 2 ώρες μετά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης. Ωστόσο δεν έχουν συνδεθεί όλα αυτά τα γονίδια με τον ίδιο κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Συγκεκριμένα ο πολυμορφισμός rs7903146 που βρίσκεται κοντά στο γονίδιο TCF7L2 έχει συσχετισθεί με 1,4 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης διαβήτη στους ετεροζυγώτες [152], ενώ οι ομοζυγώτες έχουν 1,968 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα [154]. Επίσης, ο πολυμορφισμός rs13266634 που βρίσκεται κοντά στο γονίδιο SLC30A8 έχει συσχετισθεί με 1,15 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης. Οι υπόλοιποι πολυμορφισμοί συνδέονται με αύξηση του κινδύνου από 1-% [152].

Στη συνέχεια θα αναλυθεί εκτενέστερα η δράση του ενζύμου Γλυκοκινάση, που κωδικοποιείται από το Γονίδιο GCK, καθώς και η επίδραση του πολυμορφισμού rs4607517 που βρίσκεται κοντά στο γονίδιο GCK στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας. Όπως επίσης θα αναλυθεί και η δράση του ενζύμου Αδενυλική Κυκλάση, που κωδικοποιείται από το Γονίδιο ADCY5, καθώς και η επίδραση του πολυμορφισμού rs11708067 που βρίσκεται κοντά στο γονίδιο ADCY5 στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας.

8. ΓΛΥΚΟΚΙΝΑΣΗ [GLUCOKINASE - GCK]

8.1. ΤΟ ΓΟΝΙΔΙΟ ΚΑΙ ΤΟ ENZYMO GCK

Το γονίδιο GCK [GLUCOKINASE] είναι το γονίδιο που κωδικοποιεί το ένζυμο γλυκοκινάση (GCK). Το γονίδιο GCK βρίσκεται στο χρωμόσωμα 7 στη θέση 7p15.3-p15.1 [155].

Η γλυκοκινάση αποτελεί την ισομορφή IV της εξοκινάσης. Ενώ όλες οι άλλες ισομορφές της εξοκινάσης (I,II,III) εκφράζονται σε όλα τα κύτταρα του οργανισμού, η ισομορφή IV, δηλαδή η γλυκοκινάση εκφράζεται μόνο στα ηπατοκύτταρα και στα β-κύτταρα του παγκρέατος [42].

Στα ινσουλινοευαίσθητα ηπατοκύτταρα, μια από τις δράσεις της ινσουλίνης είναι η αύξηση της έκφραση του γονιδίου της GCK, με αποτέλεσμα τη κωδικοποίηση του ενζύμου GCK, δηλαδή του ενζύμου που είναι υπεύθυνο για τη κατάλυση της 1^{ης} αντίδρασης της κύριας γλυκολυτικής πορείας. Η κύρια γλυκολυτική πορεία αφορά τη διαδοχική δράση 10 ενζύμων, με σκοπό την αποικοδόμηση της γλυκόζης (εξόζη) σε πυροσταφυλικό οξύ. Η 1^η αντίδραση της κύριας γλυκολυτικής πορείας είναι η φωσφορυλίωση της ελεύθερης γλυκόζης (D-γλυκόζη) σε 6-P-γλυκόζη με τη ταυτόχρονη κατανάλωση Mg²⁺ και ATP (MgATP) ως δεύτερα υποστρώματα, με αποτέλεσμα η φωσφορυλιωμένη γλυκόζη να εγκλωβίζεται μέσα στο κύτταρο αφού σε pH7 των κυττάρων τα φωσφορυλιωμένα σάκχαρα έχουν αρνητικό φορτίο και δεν περνούν από τη κυτταρική μεμβράνη. Η σπουδαιότητα της παραπάνω αντίδραση έγκειται στο ότι είναι μονόδρομη (μη αμφίδρομη) με αποτέλεσμα να αποτελεί και σημείο ρύθμισης του μεταβολισμού της γλυκόζης [36].

Στη δομή της γλυκοκινάσης, όπως και στη δομή όλων των ισομορφών της εξοκινάσης, παρατηρούνται δύο τομείς, ένας μικρός και ένας μεγάλος, οι οποίοι διαχωρίζονται από μια βαθιά σχισμή στην οποία προσδένεται η γλυκόζη. Η δομή της GCK αλλάζει σημαντικά όταν δεσμευτεί με τη γλυκόζη. Οι δύο λοβοί κλείνουν πλησιάζοντας μεταξύ τους αγκαλιάζοντας τη γλυκόζη, την οποία φέρουν πιο κοντά στο ATP, εμποδίζοντας την πρόσβαση H₂O στο ενεργό κέντρο του ενζύμου που θα οδηγούσε σε υδρόλυση των φωσφοανυδριτικών δεσμών του ATP. Ενώ η δομή όλων των μορφών της εξοκινάσης είναι ίδια, η λειτουργικότητά της GCK διαφέρει εξαιτίας των κινητικών και ρυθμιστικών ιδιοτήτων της [36].

Το ένζυμο που καταλύει την 1^η αντίδραση της κύριας γλυκολυτικής πορείας, όπως ήδη αναφέρθηκε είναι η GCK (ισομορφή IV της εξοκινάσης), παράλληλα όμως με τη GCK στα ηπατοκύτταρα υπάρχουν και οι άλλες ισομορφές της εξοκινάσης (I, II, III) οι οποίες καταλύουν

την ίδια αντίδραση της κύριας γλυκολυτικής πορείας ανάλογα με τη συγκέντρωση του υποστρώματος (γλυκόζη) [36].

Αναλυτικά, η εξοκινάση έχει μεγάλη αγχιστεία για τη γλυκόζη ($K_m=0,01\text{mM}$), δηλαδή για να δράσει δεν απαιτούνται πολύ μεγάλες ποσότητες γλυκόζης στο αίμα. Η εξειδίκευσή της όμως δεν είναι απόλυτη αφού φωσφορυλιώνει, εκτός από τη γλυκόζη, τη φρουκτόζη και τη μαννόζη. Η εξοκινάση υπόκειται σε αλλοστερική ρύθμιση αφού ενεργοποιείται από τη γλυκόζη, ακόμα και όταν η ποσότητα της γλυκόζης είναι μικρή και αναστέλλεται από την 6-P-Γλυκόζη, δηλαδή το προϊόν της αντίδρασης [20].

Αναλυτικά, η γλυκοκινάση (εξοκινάση IV) έχει μικρή αγχιστεία για τη γλυκόζη ($K_m=10\text{mM}$), δηλαδή για να δράσει απαιτούνται μεγάλες ποσότητες γλυκόζης στο αίμα. Η GCK είναι εξειδικευμένη μόνο για τη γλυκόζη. Η GCK δεν αναστέλλεται από το προϊόν της αντίδρασης δηλαδή την 6-P-Γλυκόζη. Ρυθμίζεται από την ινσουλίνη αφού αυξημένα επίπεδα γλυκόζης οδηγούν σε αύξηση της έκκρισης της ινσουλίνης και ενεργοποίηση της GCK, ενώ μειωμένα επίπεδα γλυκόζης οδηγούν σε μείωση της έκκρισης της ινσουλίνης και απενεργοποίηση της GCK [20].

Η μικρή και η μεγάλη αγχιστεία της γλυκοκινάσης και της εξοκινάσης αντίστοιχα, έχουν σαν αποτέλεσμα, εξαιτίας της γλυκοκινάσης, τα ηπατοκύτταρα να μπορούν να συνεχίζουν να φωσφορυλιώνουν τη γλυκόζη ακόμα και όταν η συγκέντρωσή της ξεπεράσει κατά πολύ τη συγκέντρωση που θα προκαλούσε κορεσμό στις άλλες εξοκινάσες, ενώ η υψηλή αγχιστεία της εξοκινάσης διασφαλίζει ότι όταν η συγκέντρωση της γλυκόζης είναι χαμηλή, θα συμβαίνει ελάχιστη φωσφορυλίωση της γλυκόζης στα ηπατοκύτταρα. Αυτό αποστρέφει τη κατανάλωση γλυκόζης από το ήπαρ και εξασφαλίζει γλυκόζη για άλλους ιστούς [36].

Ο ρόλος της GCK στα β κύτταρα του παγκρέατος σχετίζεται με την κινητική του ενζύμου που αναφέρθηκε παραπάνω. Συνοπτικά αναφέρουμε πάλι ότι η GCK είναι εξειδικευμένη μόνο για τη γλυκόζη. Επίσης, έχει μικρή αγχιστεία για τη γλυκόζη ($K_m=10\text{mM}$), δηλαδή για να δράσει απαιτούνται μεγάλες ποσότητες γλυκόζης στο αίμα, όπως επίσης δεν αναστέλλεται από το προϊόν της αντίδρασης που καταλύει στα ηπατοκύτταρα, δηλαδή την 6-P-γλυκόζη. Τα παραπάνω χαρακτηριστικά της GCK την καθιστούν αισθητήρα της γλυκόζης στα β -κύτταρα του παγκρέατος. Αποτέλεσμα της ιδιότητας αυτής είναι η GCK να τροποποιεί την έκκριση της ινσουλίνης από τα β -κύτταρα του παγκρέατος, ανάλογα με τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, με επακόλουθο την αλλαγή του ρυθμού φωσφορυλίωσης της γλυκόζης [156].

Σύμφωνα λοιπόν με τους δύο παραπάνω ρόλους της GCK, γίνεται κατανοητό ότι η έκφραση του γονιδίου της GCK στα ινσουλινοευαίσθητα ηπατοκύτταρα ρυθμίζεται μεν από την ινσουλίνη, αλλά παράλληλα η GCK που εκφράζεται στα β-κύτταρα του παγκρέατος διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση της έκκρισης της ινσουλίνης από αυτά. Σύμφωνα λοιπόν με αυτούς τους δύο κεντρικούς ρόλους της GCK, γίνεται κατανοητή η σπουδαιότητά της στη ρύθμιση της φυσιολογικής συγκέντρωσης γλυκόζης στο αίμα.

Η GCK φαίνεται ότι παίζει ρόλο και ως αισθητήρας γλυκόζης στον υποθάλαμο [157], στα εσωτερικά κύτταρα της υπόφυσης [158] και στα ενδοκρινή κύτταρα του εντέρου [155].

8.2. ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ GCK

Ένας σημαντικός αριθμός πολυμορφισμών έχει ανιχνευθεί κατά την ανάλυση του γονιδίου της γλυκοκινάσης. Ο πιο συχνός πολυμορφισμός της GCK είναι η παραλλαγή IVS9+8T>C, με συχνότητα εμφάνισης αλληλόμορφου 15% στο πληθυσμό του Ηνωμένου Βασιλείου [159] και η παραλλαγή IVS9-30G>A, με συχνότητα εμφάνισης αλληλόμορφου 30% στο πληθυσμό του Ηνωμένου Βασιλείου [161]. Η τελευταία αυτή παραλλαγή φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένη γλυκόζη νηστείας και με το βάρος γεννήσεως [160,161].

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης του Dupuis και των συνεργατών του [36], βρέθηκε η συσχέτιση του πολυμορφισμού rs4607517 που βρίσκεται κοντά στο γονίδιο GCK με τους γλυκαιμικούς δείκτες. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης, ο πολυμορφισμός rs4607517 οδηγεί σε αύξηση της γλυκόζης νηστείας κατά 0,062mmol/l ($p<0,05$), σε αύξηση της ινσουλίνης νηστείας κατά 0,004pmol/l, αποτέλεσμα το οποίο δεν είναι στατιστικά σημαντικό, σε με αύξηση της γλυκόζης 2 ώρες μετά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης κατά 0,097mmol/l ($p<0,05$) και σε μείωση της ινσουλίνης 2 ώρες μετά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης κατά 0,012pmol/l, αποτέλεσμα όμως το οποίο δεν ήταν στατιστικά σημαντικό. Επίσης, ο πολυμορφισμός rs4607517 σχετίστηκε με μείωση στη τιμή του δείκτη HOMA-B κατά 0,025 ($p<0,05$), ο οποίος είναι ενδεικτικός της λειτουργίας των β-κυττάρων του παγκρέατος, αλλά και με αύξηση στη τιμή του δείκτη HOMA-IR κατά 0,015, αποτέλεσμα όμως το οποίο δεν ήταν στατιστικά σημαντικό. Τέλος ο πολυμορφισμός rs4607517 σχετίστηκε με 0,041% αύξηση της HbA1c ($p<0,05$). Συμπερασματικά παρατηρείται η ύπαρξη θετικής συσχέτισης μεταξύ του πολυμορφισμού rs4607517 και των επιπέδων γλυκόζης. Επίσης, τα άτομα αυτά, δηλαδή τα άτομα που φέρουν ένα αντίγραφο του αλληλόμορφου κινδύνου A φέρουν 1,07 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ 2 συγκριτικά με τα άτομα που φέρουν δύο αντίγραφα του

φυσιολογικού αλληλόμορφου G. Στον κίνδυνο εκδήλωσης όμως ΣΔ 2 κρίνεται απαραίτητη η περαιτέρω διεξαγωγή ερευνών που θα ασχοληθούν με αυτό το ζήτημα, ώστε να διευκάνη πλήρως η συσχέτιση και να μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα. Σύμφωνα όμως τα αποτελέσματα της έρευνας του Prokopenko και των συνεργατών του [138], η επίδραση του πολυμορφισμού rs4607517 φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα γλυκόζης νηστείας αλλά όχι με εμφάνιση ΣΔ 2.

9. ΑΔΕΝΥΛΙΚΗ ΚΥΚΛΑΣΗ [ADENYLATE CYCLASE 5 - ADCY5]

9.1. ΤΟ ΓΟΝΙΔΙΟ ΚΑΙ ΤΟ ΕΝΖΥΜΟ ADCY5

Το γονίδιο ADCY5 [ADENYLATE CYCLASE 5] είναι το γονίδιο που κωδικοποιεί το ένζυμο αδενυλική κυκλάση 5. Το γονίδιο ADCY5 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 3 στη θέση 3q13.2-q21. Η αδενυλική κυκλάση 5 εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στην καρδιά και στους όρχεις, σε μέτριο βαθμό στον εγκέφαλο, στον προστάτη, στις ωοθήκες, στο λεπτό έντερο, στο παχύ έντερο και σε μικρό βαθμό στους πνεύμονες και στο ήπαρ [162].

Η αδενυλική κυκλάση 5 (ADCY5) είναι μια εσωτερική πρωτεΐνη (ένζυμο) της εσωτερικής κυτταροπλασματικής μεμβράνης, το ενεργό κέντρο της οποίας βρίσκεται πάνω στην κυτταροπλασματική πλευρά. Η αδενυλική κυκλάση ενεργοποιείται με τη σύνδεση ορμόνης ή νευρομεταβιβαστή σε ειδικό υποδοχέα της κυτταρικής μεμβράνης. Η ADCY5 ανήκει στην οικογένεια των ενζύμων των αδενυλικών κυκλασών που καταλύουν τη μετατροπή του αδενοσινοτριφωσφορικού οξέος (ATP) σε κυκλικό αδενοσινομονοφωσφορικό οξύ (cAMP) και ανόργανο πυροφωσφορικό (PPi). Το cAMP είναι ένα κυκλικό νουκλεοτίδιο που εμπλέκεται στη δράση πολλών ορμονών. Το cAMP λειτουργεί σαν δεύτερος αγγελιοφόρος ενεργοποιώντας άλλα ένζυμα ενδοκυτταρίως [162].

Στα θηλαστικά υπάρχουν δέκα διαφορετικές ισομορφές αδενυλικής κυκλάσης. Οι εννέα ισομορφές συνδέονται στη μεμβράνη κυττάρων σε ιστούς όπως οι νευρώνες και οι μύες και η μια ισομορφή που είναι διαλυτή εκφράζεται κυρίως στους όρχεις. Οι δέκα ισομορφές της αδενυλικής κυκλάσης μπορούν να διαιρεθούν σε πέντε διακριτές κατηγορίες βάση των λειτουργικών τους γνωρισμάτων. Με αυτόν το διαχωρισμό προκύπτουν οι ADCY1, ADCY3 και ADCY8 που είναι ευαίσθητες στο σύμπλοκο ασβεστίου – καλμοδουλίνης, οι ADCY2, ADCY4 και η ADCY7 που διεγείρουν τις υπομονάδες β και γ της πρωτεΐνης G, οι ADCY5 και ADCY6 των οποίων η δράση δεν αναστέλλεται από ιόντα ασβεστίου, η ADCY9 που δεν είναι ευαίσθητη

στη φορσκολίνη (forskolin) και η sAC, η διαλυτή δηλαδή μορφή, που είναι παρόμοια με εκείνη των κυανοβακτηρίων. Οι αδενυλικές κυκλάσες ρυθμίζονται μέσω μετα-μεταφραστικών τροποποιήσεων, όπως η φωσφορυλίωση, οι πρωτεΐνες G, το ασβέστιο, η καλμοδουλίνη, η φορσκολίνη, το πυροσταφυλικό οξύ [162]

Η αδενυλική κυκλάση, μέσω της σύνθεσης του cAMP, φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στη μεταγραφή του γονιδίου της προϊνσουλίνης και στη διέγερση της έκκρισης αυτής από τα β κύτταρα του παγκρέατος. Οι μηχανισμοί που φαίνεται ότι εμπλέκονται στη μεταγραφή του γονιδίου της προϊνσουλίνης και στη διέγερση της έκκρισης της ινσουλίνης, φαίνεται ότι ενεργοποιούνται με την αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης cAMP αλλά και τη μεσολάβηση του γλυκαγονοειδές πεπτιδίου (GLP-1) και του γλυκοζοεξαρτώμενου ινσουλινοτρόπου πεπτιδίου (GIP). Ο μηχανισμός βιοσύνθεσης της ινσουλίνης φαίνεται ότι ενεργοποιείται μέσω της αύξησης της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης cAMP, μέσω της ενεργοποίησης της πρωτεϊνικής κινάσης A (PKA) και μέσω της ενεργοποίησης των μεταβολικών μονοπατιών MAPK και PI3K. Η επίδραση αυτή έχει ως αποτέλεσμα τη μεταγραφή του γονιδίου της προϊνσουλίνης και τη διέγερση της έκκρισης ινσουλίνης [143]. Ο μηχανισμός που φαίνεται ότι εμπλέκεται στην έκκριση της ινσουλίνης φαίνεται ότι ενεργοποιείται μέσω της αύξησης της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης cAMP η οποία συγκέντρωση με τη σειρά της προκαλεί κλείσιμο των διαύλων K^+ της κυτταρικής μεμβράνης και τελικά εκπόλωση της μεμβράνης. Σε απάντηση προς την αλλαγή του μεμβρανικού δυναμικού, ανοίγουν τάσο-ελεγχόμενη διάλυτοι Ca^{2+} της κυτταρικής μεμβράνης. Η εισροή Ca^{2+} στο κύτταρο αυξάνει τη συγκέντρωση Ca^{2+} του κυτταροπλάσματος τόσο όσο χρειάζεται ώστε να πυροδοτηθεί η έκλυση ινσουλίνης με εξωκυττάρωση [143]. Το γονίδιο ADCY5 έχει συνδεθεί πρόσφατα με αυξημένη πιθανότητα εκδήλωσης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 [143].

9.2. ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ ADCY5

Το ενδιαφέρον των ερευνητών έχει εστιάσει στη σχέση που υπάρχει μεταξύ διαφόρων πολυμορφισμών στο συγκεκριμένο γονίδιο και στο βάρος γέννησης των βρεφών που φέρουν τους υπό μελέτη πολυμορφισμούς. Αναλυτικά, οι εν λόγω πολυμορφισμοί οδηγούν σε χαμηλότερο βάρος γέννησης, το οποίο έχει συνδεθεί με τη μετέπειτα εκδήλωση χρόνιων ασθενειών, όπως ο ΣΔ, τα καρδιαγγειακά νοσήματα και η υψηλή αρτηριακή πίεση [23]. Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται σε αυτές τις διαδικασίες δεν είναι ακόμα πλήρως αποσαφηνισμένοι. Ο πολυμορφισμός rs 9883204 κοντά στο γονίδιο ADCY5 σχετίζεται με

μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ κατά 1,12 φορές, με υψηλότερο επίπεδο γλυκόζης νηστείας κατά 0,027 mmol/l και με διαταραγμένη λειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος, γεγονός που υποδεικνύει κάποια διαταραχή στην έκκριση ινσουλίνης [163]. Μια πρόσφατη έρευνα μελέτησε την επίδραση πολυμορφισμών κοντά στο γονίδιο ADCY5 στις τιμές της γλυκόζης 2 ώρες μετά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης. Τα επίπεδα γλυκόζης 2 ώρες μετά την από του στόματος δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη αποτελούν κλινικούς δείκτες που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση ατόμων με ΣΔ 2. Ο πολυμορφισμός ο οποίος συσχετίστηκε σημαντικά με τη δίωρη γλυκόζη ήταν ο rs2877716. Πιο συγκεκριμένα, για κάθε αλληλόμορφο κινδύνου C παρουσιάζεται αύξηση των επιπέδων δίωρης γλυκόζης κατά 0,09 mmol/l. Προκειμένου να ξεκαθαριστεί αν αυτή η συσχέτιση αντανακλά διαφορές στα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας ή επηρεάζεται κατά κύριο λόγο η απόκριση του οργανισμού στην πρόκληση με γλυκόζη, επαναλήφθηκε η ανάλυση συμπεριλαμβάνοντας τη γλυκόζη νηστείας ως συμμεταβλητή. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως ο αναφερόμενος πολυμορφισμός σχετίζεται τόσο με τη γλυκόζη 2 ώρες μετά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης, όσο και με τη γλυκόζη νηστείας. Επιπρόσθετα, το C αλληλόμορφο κινδύνου συσχετίστηκε και με χαμηλότερα επίπεδα ινσουλίνης 2 ώρες μετά τη δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη, ενώ τα άτομα που φέρουν το C αλληλόμορφο έχουν 1,12 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εκδηλώσουν ΣΔ 2, εάν συγκριθεί με τα άτομα που φέρουν το φυσιολογικό αλληλόμορφο [164].

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης του Dupuis και των συνεργατών του [34], βρέθηκε η συσχέτιση του πολυμορφισμού rs11708067 που βρίσκεται κοντά στο γονίδιο ADCY5 με τους γλυκαιμικούς δείκτες. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης, ο πολυμορφισμός rs11708067 οδηγεί σε αύξηση της γλυκόζης νηστείας κατά 0,027mmol/l(p<0,05), σε μείωση της ινσουλίνης νηστείας κατά 0,011pml/l (p<0,05), σε αύξηση της γλυκόζης 2 ώρες μετά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης κατά 0,094mmol/l (p<0,05) και σε αύξηση της ινσουλίνης 2 ώρες μετά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης κατά 0,008pml/l, αποτέλεσμα όμως το οποίο δεν ήταν στατιστικά σημαντικό. Επίσης, ο πολυμορφισμός rs11708067 σχετίστηκε με μείωση στη τιμή του δείκτη HOMA-B κατά 0,023 (p<0,05), ο οποίος είναι ενδεικτικός της λειτουργίας των β-κυττάρων του παγκρέατος, αλλά και με αύξηση στη τιμή του δείκτη HOMA-IR κατά 0,006, αποτέλεσμα όμως το οποίο δεν ήταν στατιστικά σημαντικό. Τέλος ο πολυμορφισμός rs11708067 σχετίστηκε με 0,015% αύξηση της HbA1c (p<0,05). Συμπερασματικά παρατηρείται η ύπαρξη θετικής συσχέτισης μεταξύ του πολυμορφισμού rs11708067 και των επιπέδων γλυκόζης. Επίσης, τα άτομα αυτά, δηλαδή τα

άτομα που φέρουν ένα αντίγραφο του αλληλόμορφου κινδύνου A φέρουν 1,12 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ 2 συγκριτικά με τα άτομα που φέρουν δύο αντίγραφα του φυσιολογικού αλληλόμορφου G. Στον κίνδυνο εκδήλωσης όμως ΣΔ 2 κρίνεται απαραίτητη η περαιτέρω διεξαγωγή ερευνών που θα ασχοληθούν με αυτό το ζήτημα, ώστε να διευκυνθάνη πλήρως η συσχέτιση και να μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα.

10. ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ

Τις τελευταίες δεκαετίες ένα μεγάλο μέρος της διατροφικής έρευνας και επιδημιολογίας έχει στραφεί στην ανάπτυξη και στη βελτίωση μεθόδων με σκοπό την ολιστική αποτίμηση των διατροφικών συνηθειών ενός πληθυσμού ή ατόμου. Η έρευνα γύρω από τη διατροφή δεν εστιάζεται πλέον μόνο στη μελέτη της μεμονωμένης πρόσληψης διαφόρων θρεπτικών συστατικών ή τροφίμων αλλά στη σε σύνολο πρόσληψη θρεπτικών συστατικών και τροφίμων. Η πορεία αυτή της έρευνας από τη μελέτη μεμονωμένων θρεπτικών συστατικών ή τροφίμων προς τη μελέτη της συνολικής πρόσληψης θρεπτικών συστατικών και τροφίμων προκύπτει σαν ανάγκη λόγω της διαπίστωσης των πολυδιάστατων διατροφικών συνηθειών των ελεύθερων ανθρώπων. Οι διατροφικές συνήθειες του ανθρώπου είναι αρκετά σύνθετες αφού τα άτομα δεν καταναλώνουν μεμονωμένα τρόφιμα ή θρεπτικά συστατικά, αλλά συνδυασμούς τροφίμων που αντανακλούν τις ατομικές τους προτιμήσεις, και οι οποίες διαμορφώνονται από μια σειρά παραγόντων όπως είναι οι γενετικοί, οι κοινωνικοί, οι περιβαλλοντικοί, οι πολιτισμικοί, οι οικονομικοί, οι θρησκευτικοί, κλπ. Οι διατροφικοί λοιπόν αυτοί συνδυασμοί χαρακτηρίζονται και ως διατροφικά πρότυπα [165].

Η μελέτη του ρόλου μεμονωμένων θρεπτικών συστατικών ή τροφίμων αποτελεί παραδοσιακό τρόπο ανάλυσης στην επιδημιολογία της διατροφής και παρόλο που αυτός ο τρόπος ανάλυσης έχει χρησιμοποιηθεί ευρύτατα σε πολλές μελέτες, φαίνεται να παρουσιάζει προβλήματα και περιορισμούς μεθοδολογίας γεγονός που οδήγησαν την έρευνα στη δημιουργία των διατροφικών προτύπων [166]. Οι βασικοί περιορισμοί της ανάλυσης μεμονωμένων θρεπτικών συστατικών ή τροφίμων παρουσιάζονται παρακάτω [166]:

1. Κανένα θρεπτικό συστατικό όπως και κανένα τρόφιμο δεν καταναλώνεται μεμονωμένα, αφού οι άνθρωποι δεν καταναλώνουν τίποτα από αυτά μεμονωμένα αλλά συνηθίζουν να έχουν γεύματα με τρόφιμα που περιέχουν πολλά θρεπτικά συστατικά.

2. Η αλληλεπίδραση ορισμένων θρεπτικών συστατικών καθιστά δύσκολη τη μελέτη της επίδρασης μεμονωμένου θρεπτικού συστατικού στη κατάσταση της υγείας των ατόμων.

3. Τα θρεπτικά συστατικά μπορούν να έχουν συνεργιστική ή ανταγωνιστική δράση μεταξύ τους, αυξάνοντας ή μειώνοντας τη μεμονωμένη επίδραση του κάθε θρεπτικού συστατικού στον οργανισμό.

4. Η επίδραση ενός μεμονωμένου θρεπτικού συστατικού ενδεχομένως να είναι πολύ μικρή προκειμένου να εντοπιστεί.

Προκειμένου λοιπόν να ξεπεραστούν οι παραπάνω περιορισμοί, η διατροφική επιδημιολογία στράφηκε στην ολιστική αποτίμηση των διατροφικών συνηθειών δημιουργώντας τα διατροφικά πρότυπα. Χωρίς να μειώνεται η αξία της συνεισφοράς των άλλων μεθόδων, εντούτοις υποστηρίζεται ότι η ανάλυση των διατροφικών συνηθειών, σε αναφορά με τη συσχέτιση τους με τον κίνδυνο εκδήλωσης μακροχρόνιων ασθενειών παρέχει σημαντικά μεθοδολογικά και εννοιολογικά πλεονεκτήματα.

Τα πλεονεκτήματα της χρήσης των διατροφικών προτύπων είναι τα εξής:

1. Η μελέτη των διατροφικών προτύπων λαμβάνει υπόψη συνδυαστικά τη κατανάλωση τροφίμων και θρεπτικών συστατικών, γεγονός που προσομοιάζει περισσότερο στην πραγματικότητα της διαίτας του ανθρώπου [165].

2. Η συνολική επίδραση πολλών θρεπτικών συστατικών ενός διατροφικού προτύπου πιθανά να είναι αρκετά μεγάλη ώστε να είναι δυνατόν να εντοπιστεί [166]

3. Η μελέτη διατροφικών προτύπων μπορεί να αποτελέσει σημαντικό αρωγό στην εφαρμογή προγραμμάτων δημόσιας υγείας, εφόσον γίνονται περισσότερο κατανοητά στο ευρύ κοινό προκειμένου να υιοθετήσει μια ισορροπημένη διατροφή [166]

4. Η μελέτη διατροφικών προτύπων αναφορικά με κάποια ασθένεια αποτελεί αποδοτικότερο τρόπο για τη συμμόρφωση του ασθενούς με τις διατροφικές συστάσεις [167].

Τα μειονεκτήματα της χρήσης των διατροφικών προτύπων είναι τα εξής [166] :

1. Επειδή τα θρεπτικά συστατικά συχνά σχετίζονται με κάποια διατροφικά πρότυπα, τα διατροφικά πρότυπα ίσως αποτελούν συγχυτικό παράγοντα στη μελέτη μεμονωμένων θρεπτικών συστατικών.

2. Εξαιτίας του γεγονότος ότι είναι πιθανόν να είναι διαφορετική η πρόσληψη πολλών θρεπτικών συστατικών κι όχι μόνο ενός, μεταξύ δυο διατροφικών προτύπων, η προσέγγιση αυτή δεν μπορεί να βοηθήσει στο να εντοπιστεί το θρεπτικό συστατικό εκείνο στο οποίο μπορεί να οφείλεται η διαφορετική επίδραση των διατροφικών προτύπων στον κίνδυνο για τη νόσο που μελετάται.

Δηλαδή η προσέγγιση των διατροφικών προτύπων δεν μπορεί να δώσει εξηγήσεις για τους βιολογικούς μηχανισμούς στους οποίους οφείλονται οι παρατηρούμενες διαφορές, αφού αδυνατεί να εντοπίσει το θρεπτικό συστατικό εκείνο στο οποίο μπορεί να οφείλεται η διαφορετική επίδραση των διατροφικών προτύπων στο κίνδυνο για τη νόσο που μελετάται. Για αυτό θα ήταν περισσότερο χρήσιμο να γίνεται συνδυαστικά με την ανάλυση μεμονωμένων τροφίμων ή θρεπτικών συστατικών. Από την άλλη όταν υπάρχουν πολλοί διατροφικοί συσχετισμοί με μια ασθένεια, η μελέτη διατροφικών προτύπων φαίνεται περισσότερο χρήσιμη εφόσον εξετάζει συνολικά τη διαίτα πέρα από συγκεκριμένα θρεπτικά συστατικά ή τρόφιμα [166].

Μέσα από αποτελέσματα ερευνών φανερώνεται η σχέση των διατροφικών προτύπων με την ανάλυση μεμονωμένων θρεπτικών συστατικών, αφού αποδεικνύεται ότι η σχέση των διατροφικών προτύπων με τα οφέλη στην υγεία αποδίδεται στα θρεπτικά συστατικά που παρέχονται στον οργανισμό μέσω αυτών. Διατροφικά πρότυπα τα οποία ενθαρρύνουν την κατανάλωση φυτικών τροφίμων (δημητριακά ολικής άλεσης, φρούτα, λαχανικά, ξηρούς καρπούς) ή το συνδυασμό κατανάλωσης φυτικών τροφίμων και μη κορεσμένων λιπαρών (λιπαρά ψάρια) και αποθαρρύνουν τη κατανάλωση κόκκινου κρέατος, τροφίμων πλούσιων σε ζάχαρη και αλάτι, επεξεργασμένων δημητριακών, σχετίζονται με χαμηλό επιπολασμό και συχνότητα εμφάνισης χρόνιων ασθενειών και παραγόντων κινδύνου [166].

Δεδομένα από αρκετές διατροφικές μελέτες αναφέρουν ότι κάθε άτομο ανταποκρίνεται διαφορετικά σε διατροφικές παρεμβάσεις και αυτή η διαφορετικότητα σχετίζεται με γενετικούς παράγοντες όπως είναι η αλληλεπίδραση διαιτητικής πρόσληψης και γονότυπου. Έρευνες οι οποίες μελετούσαν την αλληλεπίδραση διαίτας και γενετικών παραγόντων είχαν εστιάσει στα θρεπτικά συστατικά ως βιολογικά ενεργοί αντιπρόσωποι της διαίτας, βασιζόμενοι στην υπόθεση ότι η εμφάνιση γενετικών παραλλαγών σε μεταβαλλόμενα βιολογικά μονοπάτια των οποίων τα αποτελέσματα επηρεάζουν την ανθρώπινη υγεία μπορούν να αυξηθούν ή να μειωθούν από την πρόσληψη συγκεκριμένων θρεπτικών συστατικών. Ωστόσο στα πλαίσια της επιδημιολογίας είναι προτιμότερη η εστίαση σε διατροφικά πρότυπα και στην επίδρασή τους σε γενετικούς

παράγοντες. Αυτό το επίπεδο της διατροφικής ιεραρχίας είναι επίσης περισσότερο κατανοήσιμο στο ευρύ κοινό, γιατί τα αποτελέσματα σχετικά με ποίο τρόφιμο να καταναλώσουν είναι περισσότερα κατανοητά από αποτελέσματα τα οποία αναφέρονται σε ποία και σε πόση ποσότητα πρέπει να καταναλωθεί το συγκεκριμένο θρεπτικό συστατικό [166].

Η επιστήμη πλέον κινείται κοντά στο να καταφέρει να υπολογίζει το ρίσκο του κάθε ατόμου για την εμφάνιση κοινών χρόνιων ασθενειών βασιζόμενη στον γονότυπο σε συγκεκριμένη θέση, έτσι αυξάνεται η αναγκαιότητα να αναγνωριστούν τροποποιήσιμοι παράγοντες του τρόπου ζωής όπως είναι η διατροφή, οι οποίες θα μπορούν αποτελεσματικά να καθυστερήσουν ή να εμποδίσουν μια φαινομενικά αναπόφευκτη διάγνωση [166].

Ο γνωστός επιδημιολόγος της διατροφής Hu 2002 υποστηρίζει ότι στις περιπτώσεις όπου τα αποτελέσματα, δηλαδή η νόσος δεν οφείλεται σε κάποιο θρεπτικό συστατικό ή τρόφιμο ή υπάρχουν πολύ λίγα στοιχεία για τέτοιου είδους συσχετίσεις συνιστάται η ανάλυση κατά διατροφικά πρότυπα [166].

10.1. ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΠΡΟΤΥΠΩΝ

Η μεθοδολογία για τη δημιουργία των διατροφικών προτύπων είναι σχετικά καινούρια και αναπτύσσεται συνεχώς. Για τη δημιουργία των διατροφικών προτύπων, επειδή δεν υπάρχει κάποιος άμεσος τρόπος ποσοτικοποίησης τους, έχουν προταθεί δύο μέθοδοι οι οποίες κάθε φορά προσδιορίζονται από τα διατροφικά δεδομένα.

Η μια μέθοδος οδηγεί στη δημιουργία των διατροφικών προτύπων μέσω της δημιουργίας των διατροφικών δεικτών. Οι διατροφικοί δείκτες προκύπτουν χρησιμοποιώντας θεωρητικές γνώσεις διατροφής (πχ. διατροφικές συστάσεις). Τα πρότυπα αυτά είναι γνωστά στη βιβλιογραφία ως «θεωρητικά διατροφικά πρότυπα». Η μέθοδος των διατροφικών δεικτών είναι a priori μέθοδος (εκ των προτέρων), αφού οι διατροφικοί δείκτες βασίζονται στην υπάρχουσα γνώση περί ‘υγιεινής διατροφής’ και εξετάζουν σε πιο βαθμό οι διατροφικές συνήθειες συμφωνούν με τις υπάρχουσες συστάσεις [168].

Η άλλη μέθοδος στηρίζεται σε στατιστικές τεχνικές όπως είναι α) η παραγοντική ανάλυση (ανάλυση σε κύριες συνιστώσες – PCA [Principal Component Analysis]) και β) η ανάλυση σε ομάδες (συσταδική ανάλυση – Cluster Analysis), βάσει των οποίων προκύπτουν τα «εμπειρικά διατροφικά πρότυπα». Οι δύο αυτές τεχνικές θεωρούνται a posteriori μέθοδοι (εκ των υστέρων) αφού ορίζουν τα διατροφικά πρότυπα από τα διαθέσιμα διατροφικά δεδομένα, και επομένως τα

διατροφικά πρότυπα που επισημαίνονται, αναφέρονται στους συγκεκριμένους πληθυσμούς και μπορεί να μη συσχετίζονται απαραίτητα με την υγιεινή διατροφή. [166, 169].

Και στις δύο προσεγγίσεις, η διατροφική πληροφορία που χρησιμοποιείται είναι με μορφή α) μόνο τροφίμων ή ομάδων τροφίμων β) μόνο θρεπτικών συστατικών γ) συνδυασμού τροφίμων και θρεπτικών συστατικών. Η κατανάλωση τροφίμων και θρεπτικών συστατικών έχει χρησιμοποιηθεί με διάφορες μορφές (πχ. ημερήσια ή εβδομαδιαία ή μηνιαία συχνότητα κατανάλωσης, καταγραφή της ποσότητας κατανάλωσης κάθε φορά, ποσοστό επί του συνόλου της ενεργειακής πρόσληψης που συνεισφέρει το κάθε τρόφιμο ή σύγκριση με προαποφασισμένα κατώφλια) [166].

Στην παρούσα μεταπτυχιακή διατριβή η δημιουργία των διατροφικών προτύπων θα πραγματοποιηθεί με τη μέθοδο των διατροφικών δεικτών.

10.2. ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

Οι δείκτες στις επιστήμες υγείας είναι σύνθετα εργαλεία που αποσκοπούν στη μέτρηση και ποσοτικοποίηση κάποιων χαρακτηριστικών. Συγκεκριμένα ο δείκτης είναι μια ποσοτική τυχαία μεταβλητή (συνεχής ή διακριτή) η οποία αποτιμά ένα βιοχημικό ή κλινικό ή συμπεριφοριστικό χαρακτηριστικό. Ένας δείκτης κατασκευάζεται συνδυάζοντας ένα σύνολο συνιστωσών (πχ. ερωτήσεις), κάθε ένα από τα οποία εκφράζει μια διαφορετική διάσταση του χαρακτηριστικού που πρόκειται να μετρηθεί προκύπτοντας έτσι ένα μονοδιάστατο μέγεθος [170]. Αυτό συνήθως επιτυγχάνεται χρησιμοποιώντας μια αυθαίρετη κλίμακα βαθμονόμησης (πχ. μονότονες ή μη μονότονες διακριτές συναρτήσεις) για κάθε μια από τις συνιστώσες του δείκτη. Στη συνέχεια αθροίζοντας τις τιμές που έχουν αποδοθεί σε κάθε συνιστώσα προκύπτει ένα συνολικό σκορ, το οποίο περιγράφει καλύτερα καταστάσεις υγείας των ανθρώπων, συμπεριφορές, θέσεις, τάσεις, στάσεις και αντιλήψεις [170].

Η χρησιμότητα των δεικτών στις επιστήμες υγείας έγκειται στο γεγονός ότι πληθώρα κλινικών καταστάσεων, συμπεριφορών, θέσεων, τάσεων, στάσεων και αντιλήψεων που δεν μπορούν να μετρηθούν άμεσα και με ακρίβεια, χρησιμοποιούν τους δείκτες σαν εργαλείο για να ποσοτικοποιήσουν αυτά τα μη μετρήσιμα χαρακτηριστικά [165,166]. Επίσης, ο διατροφικός δείκτης θεωρείται ένα εύχρηστο, απλό και οικονομικό εργαλείο για την αξιολόγηση του βαθμού υιοθέτησης ενός διατροφικού προτύπου. Τα πλεονεκτήματα ενός διατροφικού δείκτη είναι ότι θεωρείται ένα φιλικό προς το κοινό εργαλείο μετάδοσης των αποτελεσμάτων της διατροφικής αξιολόγησης διότι εκφράζει τα αποτελέσματα με τη μορφή ενός αριθμού. Επίσης ένας

διατροφικός δείκτης μπορεί να ενσωματώσει μεγάλο όγκο πληροφοριών και να τις αποδώσει με ένα σκορ [169].

Οι δείκτες έχουν ευρέως χρησιμοποιηθεί στο χώρο των κοινωνικών και βιο-ιατρικών επιστημών. Στο χώρο της διατροφικής επιδημιολογίας έχουν αναπτυχθεί δείκτες για τη διατροφική αξιολόγηση οι οποίοι είναι συνδυασμός ερωτήσεων αναφορικά με τη συχνότητα κατανάλωσης ορισμένων θρεπτικών συστατικών ή τροφίμων / ομάδων τροφίμων ή συνδυασμούς θρεπτικών συστατικών και τροφίμων / ομάδων τροφίμων [171].

Οι διατροφικοί δείκτες μπορεί να βασίζονται: 1. σε θρεπτικά συστατικά, 2. σε συστάσεις περί υγιεινής διατροφής και 3. στην αποτύπωση του βαθμού ομοιότητας ενός συγκεκριμένου διατροφικού προτύπου όπως πχ. το μεσογειακό ή το Δυτικό [166]

Ως προς την πρακτική τους χρησιμότητα, οι δείκτες μπορεί να χρησιμοποιηθούν ως ακολούθως [166, 168, 169, 171]:

1. Για τη διαμόρφωση συστάσεων προς έναν πληθυσμό
2. Για τη διαμόρφωση διατροφικής πολιτικής
3. Για το χαρακτηρισμό της διατροφικής ποιότητας
4. Για τη συσχέτιση με ανάπτυξη ασθενειών
5. Σαν εργαλείο αποτύπωσης των δημογραφικών και κοινωνικών διαφορών που μπορεί να έχουν επίδραση στο επίπεδο της υγείας διαφόρων ομάδων πληθυσμού.

Η εγκυρότητα των δεικτών μπορεί να δοκιμαστεί συσχετίζοντας το σκορ τους με βιοχημικούς δείκτες, ή με την ικανότητα τους να αποτυπώσουν το κίνδυνο για εμφάνιση χρόνιων ασθενειών [172,173]. Η εγκυρότητα του δείκτη όμως ισχύει μόνο για το συγκεκριμένο πληθυσμό και για τις συγκεκριμένες διατροφικές συστάσεις που αποτυπώνει. Επομένως, δε συνιστάται η εφαρμογή ενός δείκτη σε άλλο πληθυσμό από εκείνον για τον οποίο έχει δημιουργηθεί, ιδιαίτερα όταν οι διατροφικές τους συνήθειες διαφέρουν [168, 174]. Από την άλλη η εφαρμογή ενός δείκτη (ο οποίος βασίζεται σε διατροφικές οδηγίες, που σκοπό έχουν την πρόληψη χρόνιων ασθενειών), σε συσχέτιση με χρόνιες ασθένειες, δείκτες χρόνιων ασθενειών ή παράγοντες κινδύνου, μπορεί να θεωρηθεί και σαν ένα είδος ελέγχου των διατροφικών οδηγιών ως προς την εγκυρότητα τους σε σχέση με τους στόχους για τους οποίους έχει δημιουργηθεί [170].

Τέλος, επισημαίνεται ότι όπως κάθε μέθοδος έτσι και οι διατροφικοί δείκτες έχουν ορισμένους περιορισμούς, οι οποίοι θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Οι περιορισμοί αυτοί παρουσιάζονται παρακάτω:

1. Υπάρχει κάποια αβεβαιότητα ως προς την επιλογή των συνιστωσών του διατροφικού δείκτη [168].
2. Η κατασκευή του δείκτη βασίζεται σε διατροφικές οδηγίες, οι οποίες μπορεί να μη καθρεφτίζουν την υπάρχουσα ή ορθή γνώση [168].
3. Η μέθοδος αυτή περιορίζεται στο τι είναι γνωστό για τις σχέσεις διατροφής και ασθενειών, η οποία γνώση μπορεί να αποκλίνει σε βαθμό άγνωστο από την πραγματικότητα και από την ιδανική για την υγεία διατροφή [166, 168, 171]
4. Η μέθοδος αυτή δεν δίνει τόσο ισχυρές συσχετίσεις όσον αφορά τον αποδοτέο κίνδυνο σε σχέση με το διατροφικό πρότυπο που αποτυπώνει, όπως οι a posteriori αναλυτικές μέθοδοι [175].

ΜΕΡΟΣ Β. ΣΚΟΠΟΣ – ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ – ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

11. ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η αξιολόγηση της αλληλεπίδρασης δύο πολυμορφισμών, που εμπλέκονται στην αύξηση της γλυκόζης νηστείας, με το διατροφικό σκορ υιοθέτησης ή όχι υγιεινών διατροφικών συνηθειών, στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας σε δείγμα μη διαβητικών ενηλίκων. Σκοπός είναι να καθοριστεί κατά πόσον ένα υψηλότερο σκορ υιοθέτησης υγιεινών διατροφικών συνηθειών μπορεί να μετριάσει την αύξηση της γλυκόζης που προκαλείται από τους υπό μελέτη πολυμορφισμούς.

Αναλυτικά ο σκοπός της μελέτης είναι:

- α)** Η δημιουργία ενός θεωρητικού διατροφικού προτύπου με υγιεινές και μη υγιεινές ομάδες τροφίμων και η αξιολόγηση υιοθέτησης ή όχι υγιεινών διατροφικών συνηθειών μέσω του διατροφικού σκορ.
- β)** Η μελέτη της επίδρασης του διατροφικού σκορ στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας σε μη διαβητικούς ενήλικες.
- γ)** Η μελέτη της επίδρασης του πολυμορφισμού rs4607517 που βρίσκεται κοντά στο γονίδιο GCK στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας σε μη διαβητικούς ενήλικες.
- δ)** Η μελέτη της επίδρασης του πολυμορφισμού rs11708067 που βρίσκεται κοντά στο γονίδιο ADCY5 στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας σε μη διαβητικούς ενήλικες.
- ε)** Η μελέτη της αλληλεπίδρασης του διατροφικού σκορ με τον πολυμορφισμό rs4607517 που βρίσκεται κοντά στο γονίδιο GCK στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας σε μη διαβητικούς ενήλικες.
- στ)** Η μελέτη της αλληλεπίδρασης του διατροφικού σκορ με τον πολυμορφισμό rs11708067 που βρίσκεται κοντά στο γονίδιο ADCY5 στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας σε μη διαβητικούς ενήλικες.

12. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

12.1. ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η παρούσα μελέτη αποτελεί μέρος της μελέτης THISEAS [T.H.I.S.E.A.S. – The Hellenic study of Interactions between SNPs and Eating in Atherosclerosis Susceptibility]. Η μελέτη THISEAS αποτελεί μια μελέτη ασθενών μαρτύρων.

Η μελέτη THISEAS έχει ως σκοπό α) την ανάδειξη νέων πολυμορφισμών γονιδίων που σχετίζονται με το κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου, β) τη ταυτοποίηση διατροφικών προτύπων που τροποποιούν το κίνδυνο για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσο και γ) τον έλεγχο της αλληλεπίδρασης των διατροφικών προτύπων με τη γενετική σύσταση ως προς το κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. Η τεχνολογία όμως των μικροσυστοιχείων του DNA που χρησιμοποιήθηκε μέσω του MetaboChip (μικροσυστοιχία γονοτύπησης) για τη γονοτύπηση, έδωσε τη δυνατότητα για τη μελέτη πολυμορφισμών στο συγκεκριμένο πληθυσμό, που δε σχετίζονται μόνο με την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου αλλά και τη μελέτη πολυμορφισμών που σχετίζονται με γλυκαιμικούς δείκτες όπως είναι τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας.

12.2. ΔΕΙΓΜΑ ΜΕΛΕΤΗΣ

Στη μελέτη THISEAS έλαβαν μέρος εθελοντικά 829 ενήλικα μη διαβητικά άτομα. Από τους συνολικά 829 μη διαβητικούς ενήλικες, στην παρούσα μελέτη αξιολογήθηκαν τα διατροφικά, τα βιοχημικά και τα γενετικά δεδομένα μόνο από τους 598 μη διαβητικούς ενήλικες.

Η συμμετοχή των ατόμων στη μελέτη ήταν εθελοντική ύστερα από ενυπόγραφη συναίνεση τους. Η συλλογή του δείγματος πραγματοποιήθηκε στα Κέντρα Ανοιχτής Προστασίας Ηλικιωμένων (Κ.Α.Π.Η.) των δήμων Καλλιθέας, Μοσχάτου και Νέας Σμύρνης έπειτα από έγγραφη έγκριση των αντίστοιχων Δημοτικών Συμβούλων. Επίσης η συλλογή του δείγματος πραγματοποιήθηκε και στα εξής νοσηλευτικά ιδρύματα: Ωνάσειο Καρδιολογικό Κέντρο, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αττικών, Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων», έπειτα από έγγραφη έγκριση των αντίστοιχων διευθυντών της κάθε κλινικής. Ο σχεδιασμός και η διεξαγωγή της μελέτης είχε την έγκριση της Επιτροπής Βιοηθικής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου,

Τα άτομα που επιλέχθηκαν για να συμμετάσχουν στη μελέτη πληρούσαν τα 4 βασικά κριτήρια επιλογής: 1) ήταν ενήλικα άτομα, 2) άνηκαν στη καυκάσια φυλή, 3) ήταν σε κατάσταση νηστείας πριν την αιμοληψία, 4) ήταν μη διαβητικοί. Για να βεβαιωθεί η απουσία ΣΔ οι

εθελοντές δεν θα έπρεπε να είχαν αυτοαναφέρει την ύπαρξη ΣΔ, να μην λάμβαναν αντιδιαβητική αγωγή και να μην είχαν γλυκόζη νηστείας ≥ 126 mg/dl. Από την έρευνα αποκλείστηκαν άτομα τα οποία είχαν ήδη εμφανίσει σακχαρώδη διαβήτη, είτε λάμβαναν είτε όχι αντιδιαβητική αγωγή, δηλαδή άτομα των οποίων τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας ήταν ≥ 126 mg/dL ή ≥ 7 mmol/L. Επίσης, από τη μελέτη αποκλείστηκαν όσοι δεν είχαν διαθέσιμα δεδομένα βιοχημικών δεικτών σε κατάσταση νηστείας.

12.3. ΣΥΛΛΟΓΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Η συλλογή των δεδομένων πραγματοποιήθηκε κατά τη διάρκεια συνεδριών, στις οποίες πραγματοποιούταν η αιμοληψία και η συμπλήρωση των ερωτηματολογίων.

12.3.1. ΑΙΜΟΛΗΨΙΑ

Κατά την αιμοληψία πραγματοποιήθηκε λήψη 10ml περιφερικού αίματος από ιατρούς ύστερα από 12ωρη νηστεία των εθελοντών. Κατά τη διάρκεια της αιμοληψίας το δείγμα αίματος μοιράστηκε σε τρία φιαλίδια (vacutainers). Τα δύο πρώτα φιαλίδια, συνολικού όγκου 3ml το καθένα, περιείχαν αντιπηκτικό Na₂EDTA, ενώ το τρίτο φιαλίδιο συνολικού όγκου 4ml δεν περιείχε αντιπηκτικό.

12.3.2. ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Κατά τη διάρκεια των συνεδριών πραγματοποιήθηκε και η συμπλήρωση των ερωτηματολογίων. Τα στοιχεία που συλλέγονταν αναλυτικά μέσω των ερωτηματολογίων από τους εθελοντές αφορούσαν: 1) το ιατρικό ιστορικό, 2) το οικογενειακό ιστορικό, 3) τα ανθρωπομετρικά στοιχεία καθώς και 4) την καταγραφή και εκτίμηση στοιχείων του τρόπου ζωής. Τα στοιχεία που αφορούν τον τρόπο ζωής περιλάμβαναν α) τα δημογραφικά και κοινωνικά στοιχεία, συμπεριλαμβανομένου και του μορφωτικού επιπέδου, β) τις καπνιστικές συνήθειες γ) την εκτίμηση του επιπέδου φυσικής δραστηριότητας και δ) την αξιολόγηση της διαιτητικής πρόσληψης.

12.3.2.1. ΙΑΤΡΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Η καταγραφή του ιατρικού ιστορικού πραγματοποιήθηκε με ειδικά σχεδιασμένο ερωτηματολόγιο οι ερωτήσεις του οποίου αφορούσαν την ύπαρξη ή όχι διαγνωσμένων παθήσεων εστιάζοντας στην εμφάνιση ή όχι στεφανιαίας νόσου και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, καθώς και την παρούσα φαρμακευτική αγωγή εάν ο εθελοντής λάμβανε (είδος, δοσολογία, συχνότητα, αιτιολογία). Επίσης, το ερωτηματολόγιο περιλάμβανε και ιστορικό χειρουργικών επεμβάσεων (είδος, αιτιολογία, χρονολογία).

12.3.2.2. ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Η καταγραφή του οικογενειακού ιστορικού πραγματοποιήθηκε με το ίδιο ειδικά σχεδιασμένο ερωτηματολόγιο που χρησιμοποιήθηκε και για το ιατρικό ιστορικό. Οι επιπρόσθετες πληροφορίες για το οικογενειακό ιστορικό αφορούσαν την ύπαρξη ή όχι διαγνωσμένων παθήσεων για τους πρώτου και δευτέρου βαθμού συγγενείς του εθελοντή εστιάζοντας στην εμφάνιση ή όχι στεφανιαίας νόσου και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

12.3.2.3. ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Στους εθελοντές πραγματοποιήθηκαν ανθρωπομετρικές μετρήσεις οι οποίες περιλαμβάνανε το ύψος και το σωματικό βάρος. Με τις τιμές του ύψους και του βάρους υπολογίστηκε παράλληλα και ο δείκτης μάζας σώματος. Επίσης στις ανθρωπομετρικές μετρήσεις συμπεριλήφθηκε και η μέτρηση της περιφέρειας μέσης και ισχίου.

12.3.2.3.1. ΥΨΟΣ

Το ύψος των εθελοντών μετρήθηκε με σταθερό αναστημόμετρο στο πλησιέστερο 0,1cm. Το ύψος μετρήθηκε από τη κορυφή του κρανιακού θόλου μέχρι το επίπεδο των πελμάτων. Κατά τη διαδικασία της μέτρησης του ύψους οι εξεταζόμενοι τοποθετούνταν στο αναστημόμετρο όρθιοι, χωρίς παπούτσια, με τις πτέρνες ενωμένες, τα γόνατα ίσια, τους ώμους χαλαρούς και τις παλάμες να ακουμπούν στους μηρούς. Οι πτέρνες, οι γλουτοί, το θωρακικό κύρτωμα της σπονδυλικής στήλης και η οπίσθια επιφάνεια του κρανίου εφάπτονταν στο κατακόρυφο άξονα του αναστημόμετρου. Επίσης, ζητήθηκε από τους εξεταζόμενους να τοποθετήσουν το κεφάλι τους στη θέση Frankfort Horizontal Plane, δηλαδή σε θέση ώστε η ευθεία γραμμή μεταξύ του

χαμηλότερου σημείου του οφθαλμικού κόγχου και της χονδρικής προβολής μπροστά από το εξωτερικό άνοιγμα του περυγίου του αυτιού να είναι οριζόντια [120]. Σε αυτή τη θέση, οι εξεταζόμενοι έπαιρναν μια αργή και βαθιά εισπνοή, ώστε να εκτεθεί η σπονδυλική στήλη και να τη κρατήσουν μέχρι να ολοκληρωθεί η μέτρηση.

12.3.2.3.2. ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΒΑΡΟΣ

Το σωματικό βάρος των εθελοντών μετρήθηκε με ηλεκτρικό ζυγό ακριβείας στο πλησιέστερο 0,1kg με ελαφρύ ρουχισμό και χωρίς παπούτσια. Οι εξεταζόμενοι τοποθετούνταν στο ζυγό όρθιοι και ακίνητοι στο κέντρο της πλατφόρμας του ζυγού και ζητούνταν να κοιτάζουν μπροστά χωρίς να στηρίζονται πουθενά.

12.3.2.3.3. ΔΕΙΚΤΗΣ ΜΑΖΑΣ ΣΩΜΑΤΟΣ

Σύμφωνα με τις τιμές του βάρους και του ύψους που μετρήθηκαν σε κάθε εθελοντή με τον παραπάνω τρόπο, υπολογίστηκε ο Δείκτης Μάζας Σώματος (Δ.Μ.Σ.). Ο Δείκτης Μάζας Σώματος (Δ.Μ.Σ) ορίζεται ως: $\Delta.Μ.Σ. = \text{Σωματικό Βάρος (kg)} / \text{Ύψος}^2 \text{ (m}^2\text{)}$ [54].

Ο Δ.Μ.Σ. αποτελεί τον πιο εύχρηστο τρόπο αξιολόγησης του σωματικού βάρους. Με βάση τη τιμή του Δ.Μ.Σ οι εθελοντές κατατάχθηκαν σε λιπόβαροι άτομα, φυσιολογικού βάρους άτομα, υπέρβαρα άτομα και παχύσαρκα άτομα [54]. Οι τιμές του Δ.Μ.Σ. παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4.: Αξιολόγηση του Σωματικού Βάρους σύμφωνα με το Δ.Μ.Σ.

Δ.Μ.Σ. (kg/m²)	Κατάταξη
<18.6	Λιποβαρές άτομο
18.5 - 24.9	Φυσιολογικό άτομο
25.0 - 29.9	Υπέρβαρο άτομο
30.0 - 34.9	Παχυσαρκία I βαθμού
35.0 - 39.9	Παχυσαρκία II βαθμού
≥40	Παχυσαρκία III βαθμού

12.3.2.3.4. ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ ΜΕΣΗΣ ΚΑΙ ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ ΙΣΧΙΟΥ

Οι περιφέρειες μέσης και ισχίου μετρήθηκαν με μη ελαστική βαθμονομημένη ταινία στο πλησιέστερο 0,1cm. Οι εξεταζόμενοι τοποθετούνταν όρθιοι με τα πόδια ενωμένα. Η περιφέρεια μέσης μετρήθηκε στη πιο στενή περιοχή της μέσης μεταξύ της τελευταίας πλευράς και του

ομφαλού, ενώ σε παχύσαρκα άτομα η μέτρηση έγινε στη περιοχή του ομφαλού [120]. Η μέτρηση της περιφέρειας της μέσης λήφθηκε στο τέλος μιας φυσιολογικής εκπνοής. Η περιφέρεια ισχίου μετρήθηκε γύρω από την περιοχή των γλουτών σε επίπεδο που εξασφάλιζε ότι μετράται η μέγιστη περιφέρεια του ισχίου. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν με τη ταινία σε παράλληλο επίπεδο. Και για τη μέτρηση της περιφέρειας μέσης και για τη μέτρηση της περιφέρειας ισχίου έγιναν δύο μετρήσεις και σε περίπτωση που διαφέρουν περισσότερο από 1cm λήφθηκε και τρίτη. Το αποτέλεσμα ήταν ο μέσος όρος των μετρήσεων.

12.3.2.4. ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΚΑΙ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ ΤΟΥ ΤΡΟΠΟΥ ΖΩΗΣ

Η καταγραφή και η εκτίμηση του τρόπου ζωής πραγματοποιήθηκε με τη συλλογή στοιχείων που αφορούν δημογραφικά και κοινωνικά στοιχεία, συμπεριλαμβανομένου και του μορφωτικού επιπέδου, στοιχεία για τις καπνιστικές συνήθειες, στοιχεία για τη εκτίμηση του επιπέδου φυσικής δραστηριότητας και στοιχεία για την αξιολόγηση της διαιτητικής πρόσληψης.

12.3.2.4.1. ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Η καταγραφή των δημογραφικών και κοινωνικών στοιχείων πραγματοποιήθηκε με ένα ερωτηματολόγιο στο οποίο καταγράφηκε αναλυτικά η ηλικία κατά την αιμοληψία, η ημερομηνία γεννήσεως, το φύλο, η καταγωγή, ο τόπος διαμονής, η οικογενειακή κατάσταση, η επαγγελματική κατάσταση, τα έτη εκπαίδευσης, το μορφωτικό επίπεδο και το ετήσιο οικογενειακό εισόδημα.

Επίσης με το ίδιο ερωτηματολόγιο πραγματοποιήθηκε και η καταγραφή των καπνιστικών συνηθειών. Οι επιπρόσθετες πληροφορίες για τις καπνιστικές συνήθειες αφορούσαν την παρούσα καπνιστική κατάσταση του εθελοντή, δηλαδή εάν είναι τώρα καπνιστής, εάν υπήρξε ποτέ καπνιστής ή εάν απείχε πάντα από το κάπνισμα, των αριθμό τσιγάρων ανά ημέρα (εάν είναι ή ήταν καπνιστής), τα έτη καπνίσματος (εάν κάπνιζε ή καπνίζει) και τα έτη αποχής (εάν κάπνιζε). Επίσης, περιλαμβάνονταν ερωτήσεις και για το παθητικό κάπνισμα στο σπίτι και στο χώρο εργασίας.

12.3.4.2. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΕΠΙΠΕΔΟΥ ΦΥΣΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ

Τα επίπεδα της φυσικής δραστηριότητας των εθελοντών καταγράφηκαν ως συχνότητα και διάρκεια (ώρες / εβδομάδα). Αναλυτικά καταγράφηκαν οι δραστηριότητες μέσα και γύρω από το σπίτι και οι δραστηριότητες αναψυχής. Η ποσοτικοποίηση της έντασης της φυσικής δραστηριότητας πραγματοποιήθηκε με τη μετατροπή σε μεταβολικά ισοδύναμα (Metabolic Equivalent of Task - MET), χρησιμοποιώντας δημοσιευμένο σύστημα κωδικοποίησης. Η μονάδα MET που αποδόθηκε σε κάθε τύπο φυσικής δραστηριότητας, πολλαπλασιάστηκε με την αντίστοιχη συχνότητα και διάρκεια της φυσικής δραστηριότητας και ακολούθως υπολογίστηκε το άθροισμα όλων των τύπων φυσικής δραστηριότητας. Η εκτίμηση της φυσικής δραστηριότητας για κάθε εθελοντή εκφράστηκε σε MET ανά λεπτά / εβδομάδα.

12.3.2.4.3. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ

Η διατροφική αξιολόγηση πραγματοποιήθηκε σε όλους του εθελοντές με τη μέθοδο του Ερωτηματολογίου Συχνότητας Κατανάλωσης Τροφίμων (Food Frequency Questionnaire, FFQ). Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιείται συχνά για τη διερεύνηση του ρόλου συστατικών της δίαιτας σε χρόνια νοσήματα [166]. Με τα ερωτηματολόγια συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων αξιολογείται η συχνότητα, και κάποιες φορές η ποσότητα κατανάλωσης τροφίμων και ποτών κατά τη διάρκεια ενός ορισμένου χρονικού διαστήματος (συνήθως κατά τη διάρκεια του τελευταίου έτους) [176].

Το ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων συντάχθηκε ειδικά για τους σκοπούς της μελέτης THISAS, σύμφωνα με αντίστοιχα ερωτηματολόγια που υπάρχουν στη διεθνή βιβλιογραφία, καθώς δεν υπήρχε κάποιο διαθέσιμο ερωτηματολόγιο για τον Ελληνικό πληθυσμό. Η διαδικασία δημιουργίας του ερωτηματολογίου περιέλαβε μια πιλοτική μελέτη στην οποία συμπληρώθηκαν 3ήμερα ημερολόγια καταγραφής τροφίμων από 30 εθελοντές για να εντοπιστούν τα συχνότερα καταναλισκόμενα τρόφιμα και ποτά στον Ελληνικό πληθυσμό, τα οποία στη συνέχεια ομαδοποιήθηκαν για να συμπεριληφθούν στις ερωτήσεις του ερωτηματολογίου. Τελικά, με το ερωτηματολόγιο που δημιουργήθηκε αξιολογήθηκε η συχνότητα και η ποσότητα κατανάλωσης 172 τροφίμων και ποτών κατά τη διάρκεια του τελευταίου έτους. Το εύρος που χρησιμοποιήθηκε για τη συχνότητα κατανάλωσης ήταν αντίστοιχο του ερωτηματολογίου των Willett και των συνεργατών του [177]. Οι ερωτώμενοι κλήθηκαν να συμπληρώσουν αν η συχνότητα κατανάλωσης για κάθε τρόφιμο ή ποτό ήταν: ποτέ, σπάνια, 1-3 φορές/μήνα, 1-2 φορές/εβδομάδα, 3-4 φορές/εβδομάδα, 5-6 φορές/εβδομάδα,

καθημερινά και πόσες φορές την ημέρα. Για τον προσδιορισμό της ποσότητας κατανάλωσης χρησιμοποιήθηκαν τυπικές αποδεκτές μερίδες μετρημένες σε συχνά χρησιμοποιούμενες μεζούρες (πχ. 1 φλιτζάνι γάλα), ενώ σε κάποια τρόφιμα για τον προσδιορισμό της ποσότητας χρησιμοποιήθηκαν φωτογραφίες με βάση τη μερίδα που ορίζεται από την αγορανομία. Έτσι, φωτογραφήθηκαν τρεις ποσότητες: μισή μερίδα, μια μερίδα, μια και μιάμιση μερίδα, και οι ερωτώμενοι κλήθηκαν να συμπληρώσουν τη ποσότητα που συνήθως κατανάλωναν. Για τα εποχιακά τρόφιμα, ζητήθηκε από τους εθελοντές να συμπληρώσουν τους μήνες κατανάλωσης ανά έτος.

12.4. ΑΠΟΜΟΝΩΣΗ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΥΛΙΚΩΝ

Από το δείγμα αίματος των εθελοντών απομονώθηκε βιολογικό υλικό, όπως πλάσμα, ορός και λευκοκύτταρα από τα οποία λευκοκύτταρα στη συνέχεια απομονώθηκε DNA. Παρακάτω ακολουθεί η Α) αναλυτική πορεία απομόνωσης πλάσματος, ορού και λευκοκυττάρων και στη συνέχεια η Β) αναλυτική πορεία απομόνωσης DNA από τα λευκοκύτταρα.

Α) Απομόνωση Ορού, Πλάσματος, Λευκοκυττάρων

Για την απομόνωση πλάσματος φυγοκεντρώνται τα φιαλίδια με το αντιπηκτικό Na₂EDTA. Τα αντιπηκτικά EDTA δεσμεύουν τα ιόντα Ca⁺² του αίματος εμποδίζοντας την πήξη του. Η φυγοκέντριση πραγματοποιείται σε 3000 rpm (στροφές ανά λεπτό) για 10 λεπτά, στους 4°C. Μετά τη φυγοκέντριση του φιαλιδίου παρατηρείται διαχωρισμός των συστατικών του αίματος. Η κατανομή των διαχωρισμένων πλέον συστατικών του αίματος έχει ως εξής: Χαμηλότερα στο φιαλίδιο απατώνται τα ερυθροκύτταρα και ψηλότερα απαντάται το πλάσμα με τα αιωρούμενα σε αυτό αιμοπετάλια ενώ ανάμεσα στα ερυθροκύτταρα και το πλάσμα παρατηρείται μια λεπτή στοιβάδα η οποία περιέχει τα λευκοκύτταρα του αίματος. Το διαχωρισμένο πλέον πλάσμα του αίματος απομακρύνεται με αυτόματη πιπέτα ή πιπέτα Pasteur προσεκτικά για να μην διαταραχτεί η στοιβάδα των λευκοκυττάρων και αποθηκεύεται σε σωληνάρια (screw cap tubes) στους -80°C. Το αίμα που παραμένει στο φιαλίδιο με το αντιπηκτικό αποθηκεύεται στους -20 °C για την μετέπειτα απομόνωση του DNA από τα λευκοκύτταρα.

Για την απομόνωση ορού φυγοκεντρώνται τα φιαλίδια χωρίς το αντιπηκτικό με τα δείγματα αίματος σε 3000 rpm (στροφές ανά λεπτό) για 10 λεπτά, στους 4°C. Μετά τη φυγοκέντριση του

φιαλιδίου παρατηρείτε ο διαχωρισμός του ορού από τα υπόλοιπα συστατικά του αίματος ο οποίος και απομακρύνεται με αυτόματη πιπέτα ή πιπέτα Pasteur και αποθηκεύεται σε σωληνάρια (screw cap tubes) στους -80 °C.

B) Απομόνωση DNA

Η απομόνωση του DNA πραγματοποιείται με τη μέθοδο NaCl η οποία χρησιμοποιεί τα εμπύρηννα κύτταρα του αίματος ως πηγή DNA, όπως είναι τα λευκοκύτταρα του περιφερικού αίματος [178].

Αρχή της Μεθόδου NaCl.

Η εκχύλιση και ο καθαρισμός του DNA περιλαμβάνει τα εξής στάδια:

1. Ωσμωτική λύση των ερυθροκυττάρων και συλλογή των λευκοκυττάρων τα οποία είναι εμπύρηννα.
2. Διάσπαση των κυτταρικών μεμβρανών των λευκοκυττάρων και συλλογή των πυρήνων με φυγοκέντριση.
3. Λύση των πυρηνικών μεμβρανών.
4. Επώαση του πυρηνικού υλικού με πρωτεϊνάση για την άμεση καταστροφή των νουκλεασών.
5. Απομάκρυνση της πρωτεϊνάσης και των πρωτεϊνών παρουσία κορεσμένου διαλύματος NaCl.
6. Κατακρίμνηση του DNA που βρίσκεται στο διάλυμα αυτό με προσθήκη αλκοόλης.
7. Διάλυση σε αποσταγμένο νερό.

Αναλυτική Πορεία

Η μέθοδος ολοκληρώνεται σε διάστημα 2 ημερών. Τα βήματα που ακολουθούνται κάθε πειραματική ημέρα περιγράφονται αναλυτικά παρακάτω.

1η Πειραματική Ημέρα

1. Μεταφορά περιφερικού αίματος (αφού πρώτα έχει αφαιρεθεί το πλάσμα, όπως αναφέρεται παραπάνω) σε σωληνάριο πολυπροπυλενίου (Falcon) των 15ml.

2. Προσθήκη διαλύματος Λύσης I (Lysis I) με αραιώση 1x μέχρι τελικό όγκο 15ml.
3. Ισχυρή ανακίνηση και επώαση σε πάγο για 20min. Σημειώνεται ότι απαιτείται ανακίνηση και κατά τη διάρκεια των 20min της επώασης.
4. Φυγοκέντρωση σε 2000rpm για 10min στους 20°C.
5. Απομάκρυνση υπερκείμενου
6. Προσθήκη 10 – 12ml Λύσης I (Lysis I) με αραιώση 1x και ισχυρή ανακίνηση για διάλυση του ιζήματος.
7. Φυγοκέντρωση σε 2500rpm για 10min στους 20°C.
8. Απομάκρυνση υπερκείμενου
9. Εάν το ίζημα παραμένει κόκκινο επαναλαμβάνονται τα βήματα 6,7 και 8.
10. Προσθήκη 1,5ml διαλύματος Λύσης II (Lysis II) και ισχυρή ανακίνηση.
11. Προσθήκη 25μl πρωτεϊνάσης K (20mg/ml).
12. Προσθήκη 75μl SDS 20% και ήπια ανάδευση.
13. Επώαση στους 56°C σε υδατόλουτρο για 12 ώρες.

2η Πειραματική Ημέρα

1. Προσθήκη 0,5ml κεκορεσμένου διαλύματος NaCl 6M και ισχυρή ανακίνηση για 15 - 20sec
2. Φυγοκέντρωση σε 3000rpm για 10min στους 4°C. Με τη φυγοκέντρωση, παρουσία της μεγάλης συγκέντρωσης άλατος που αποδιατάσσει τις πρωτεΐνες, γίνεται κατακρήμνιση των πρωτεϊνών. Το DNA είναι διαλυτό σε διάλυμα αλάτων.
3. Παραλαβή του υπερκείμενου μέσα στο οποίο βρίσκεται το DNA σε καθαρό σωληνάριο και ισχυρή ανακίνηση για διάλυση του ιζήματος.
4. Φυγοκέντρωση σε 3000rpm για 10min στους 20°C. Με τη δεύτερη φυγοκέντρωση απομακρύνονται τυχόν υπολείμματα πρωτεϊνών.
5. Μεταφορά υπερκείμενου σε σωλήνα Falcon 50ml που περιέχει 12-15 ml αιθανόλης 96%.

6. Καλή ανάδευση στο roller bench. Σε αυτή τη φάση το DNA γίνεται ορατό και εμφανίζεται – συγκεντρώνεται σαν άσπρο κουβάρι. Το DNA συλλέγεται με μια γυάλινη πιπέτα Pasteur που κινούμε περιστροφικά στο σωληνάριο της οποίας το άκρο έχει κλείσει με θέρμανση,

7. Το “συλλεγόμενο” DNA αφού απομακρυνθεί από το διάλυμα μεταφέρεται και ξεπλένεται σε erppendorf 1,5ml στο οποίο έχουμε προηγουμένως τοποθετήσει 1ml αιθανόλης 70%. Το επιπλέον βήμα καθαρισμού με αιθανόλη χρειάζεται για την απομάκρυνση άλατος που έχει καταβυθιστεί με την αιθανόλη.

8. Προσθήκη 4-5 σταγόνων οξικού αμμωνίου 10M

9. Άδειασμα υπερκείμενου και στέγνωμα για 20-30min έως ότου δεν υπάρχουν υπολείμματα αιθανόλης.

10. Προσθήκη 0,5ml απεσταγμένου νερού.

11. Διαλυτοποίηση DNA με παραμονή σε θερμοκρασία δωματίου για 1 εβδομάδα.

Το απομονωμένο πλέον γενωμικό DNA, στάλθηκε στο Ινστιτούτο Sanger στο Cambridge του Ηνωμένου Βασιλείου, για να πραγματοποιηθεί η Γονοτύπηση με Μικροσυστοιχίες.

12.5. ΓΟΝΟΤΥΠΗΣΗ ΜΕ ΜΙΚΡΟΣΥΣΤΟΙΧΙΕΣ ΤΟΥ DNA [MICROARRAYS DNA ANALYSIS]

Η τεχνολογία των μικροσυστοιχιών του DNA (Microarrays DNA) εμφανίστηκε περισσότερο από μια δεκαετία πριν. Η τεχνολογία των Μικροσυστοιχιών του DNA επέτρεψε στους επιστήμονες να παρακολουθήσουν με μια μόνο ανάλυση τους πολυμορφισμούς ενός μεγάλου αριθμού γονιδίων στο ανθρώπινο γονιδίωμα. Η ανακάλυψη της τεχνολογίας των μικροσυστοιχιών υπόσχεται τη βαθύτερη κατανόηση σύνθετων ασθενειών όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, τα καρδιαγγειακά νοσήματα, ο καρκίνος και άλλες χρόνιες ασθένειες, αλλά και τη δημιουργία εξατομικευμένης φαρμακευτικής αγωγής για την αντιμετώπιση της εκάστοτε ασθένειας βασιζόμενη όμως στο γονιδιακό προφίλ του κάθε ασθενή και όχι μόνο στη φύση της ασθένειας. Η φιλοδοξία των επιστημόνων, γύρω από τη τεχνολογία των μικροσυστοιχιών, είναι στα επόμενα χρόνια απλά με μια σταγόνα αίμα από ένα μικρό τσίμπημα στο δάκτυλο, οι γιατροί να μπορούν να διαγνώσουν την πιθανή απόρριψη ενός μοσχεύματος ή εάν ο ασθενής βρίσκεται σε αρχικό στάδιο καρκίνου καθώς και άλλες για την υγεία επικίνδυνες καταστάσεις. Η άμεση αυτή διάγνωση θα έχει σαν αποτέλεσμα ο γιατρός να μπορεί κατευθείαν να παρέχει μια εξατομικευμένη θεραπευτική αγωγή στον ασθενή. Πρέπει να αναφερθεί ότι ενώ

η τεχνολογία των μικροσυστοιχιών υπόσχεται να παρέχει πληροφορίες για κάθε γονίδιο ξεχωριστά στο ανθρώπινο γονιδίωμα, η πρόοδος φαίνεται να είναι βραδύτερη από την προβλεπόμενη, αφού τεράστιο πρόβλημα για την επιστήμη παραμένει ακόμα η ερμηνεία του μεγάλου όγκου των δεδομένων που παρέχονται από την τεχνολογία αυτή, αφού απαιτείται η χρήση πολύπλοκων λογισμικών και συνδυαστικών στρατηγικών βιοπληροφορικής για την ανάλυση του μεγάλου όγκου των αποτελεσμάτων που προκύπτουν [179].

Στη συγκεκριμένη μελέτη η μικροσυστοιχία γονοτύπησης που χρησιμοποιήθηκε είναι το Metabochip της Illumina. Ο σχεδιασμός του Metabochip επιτρέπει τον οικονομικά αποδοτικό έλεγχο ~200.000 πολυμορφισμών ανά δείγμα. Οι πολυμορφισμοί που αναλύονται από το Metabochip έχουν αναγνωρισθεί ως σημαντικοί γενετικοί δείκτες μεταβολικών και καρδιαγγειακών νοσημάτων, μέσω μετα-αναλύσεων μελετών σάρωσης ολικού ανθρώπινου γονιδιώματος. Στο σχεδιασμό του Metabochip συμμετείχαν αντιπρόσωποι αρκετών διεθνών συνεργασιών μετα-αναλύσεων σάρωσης ανθρώπινου γονιδιώματος (Genome Wide Association meta-analysis Consortia) όπως: DIAGRAM (σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2), MAGIC (γλυκαιμικά χαρακτηριστικά), GIANT (ύψος και βάρος), CARDIOGRAM (στεφανιαία αρτηριακή νόσος), LIRIDS (λιπίδια), ICBP-GWAS (αρτηριακή πίεση) και QT-IGC (QT διάστημα.).

Το Metabochip υποστηρίζει τη γονοτυπική ανάλυση πολυμορφισμών, οι οποίοι έχουν επιλεγεί με βάση τα ακόλουθα κριτήρια:

- 1.Σημαντική συσχέτιση με μεταβολικά και καρδιαγγειακά νοσήματα σε GWA μετα-αναλύσεις. Τα νοσήματα και τα χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας και γλυκόζης 2 ώρες μετά τη λήψη τροφής, τα επίπεδα HbA1c, την ηλικία διάγνωσης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, το έμφραγμα μυοκαρδίου, τη στεφανιαία αγγειακή νόσο, τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης, LDL-C, HDL-C και τριγλυκεριδίων, τις τιμές του δείκτη μάζας σώματος, της περιφέρειας μέσης και της περιφέρειας ισχίου, του λόγου περιφέρειας μέσης/ισχίου, του ύψους, του ποσοστού σωματικού λίπους, του αριθμού αιμοπεταλίων, του μέσου όγκου αιμοπεταλίων και του αριθμού λευκοκυττάρων.

- 2.Σημαντικότητα γενετικών περιοχών σε επίπεδο ολικού γονιδιώματος από μετα-αναλύσεις.

- 3.Σημαντική συσχέτιση σε επίπεδο ολικού γονιδιώματος με οποιοδήποτε ανθρώπινο χαρακτηριστικό.

- 4.Ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον για τους διεθνείς οργανισμούς μετα-αναλύσεων.

5. Ικανότητα επισήμανσης (tag) αριθμού αντιγράφων πολυμορφισμών (Copy Number Polymorphisms - CNPs) και κοινών πολυμορφισμών στην περιοχή HLA, πολυμορφισμών που επισημαίνουν το X και Y χρωμόσωμα καθώς και το μιτοχονδριακό DNA.

12.6. ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΥ ΠΡΟΤΥΠΟΥ

Σκοπός της παρούσας έρευνας είναι η δημιουργία ενός θεωρητικού διατροφικού προτύπου (θεωρητικό διατροφικό πρότυπο – εκ' των προτέρων ανάλυση) το οποίο θα περιλαμβάνει υγιεινές και μη υγιεινές ομάδες τροφίμων, καθώς και η αξιολόγηση της υιοθέτησης ή όχι υγιεινών διατροφικών συνηθειών μέσω ενός διατροφικού δείκτη. Η υιοθέτηση ή όχι υγιεινών διατροφικών συνηθειών αντανακλά το βαθμό υιοθέτησης των διατροφικών συστάσεων οι οποίες αποσκοπούν στη διατήρηση της καλής υγείας. Προκειμένου να δημιουργηθεί αυτό το διατροφικό πρότυπο, αξιολογήθηκαν τα ακόλουθα:

1. Διατροφικές οδηγίες για την διατήρηση της καλής υγείας.
2. Αποτελέσματα ερευνών αναφορικά με τη συσχέτιση μεταξύ συγκεκριμένων διατροφικών παραγόντων και προτύπων με το σακχαρώδη διαβήτη και τους παράγοντες κινδύνου του.
3. Η ποιότητα και η διαθεσιμότητα των δεδομένων από τις συμμετέχουσες ομάδες.
4. Τα τοπικώς χρησιμοποιούμενα διατροφικά πρότυπα.

Μέτα την εκτίμηση των παραπάνω δεδομένων, πραγματοποιήθηκε η δημιουργία του διατροφικού προτύπου το οποίο αφορά 5 υγιεινές ομάδες τροφίμων και 4 μη υγιεινές ομάδες τροφίμων και ποτών.

Οι 5 υγιεινές ομάδες τροφίμων είναι:

1. Τα δημητριακά ολικής άλεσης
2. Τα φρούτα
3. Τα λαχανικά
4. Τα ψάρια
5. Ξηροί Καρποί

Οι 4 μη υγιεινές ομάδες τροφίμων και ποτών είναι:

1. Κόκκινο κρέας και επεξεργασμένα κρεατοκατασκευάσματα
2. Ποτά με προθήκη ζάχαρης
3. Γλυκά
4. Τηγανιτές πατάτες

12.6.1. ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΥ ΣΚΟΡ

Η κατανομή των ατόμων σε τεταρτημόρια έχει σαν αποτέλεσμα τη δημιουργία του διατροφικού σκορ (Healthy Diet Score). Ανάλογα σε πιο τεταρτημόρια άνηκε η ημερήσια κατανάλωση του άτομου για κάποια συγκεκριμένη ομάδα τροφίμων, το άτομο αυτό έπαιρνε και την αντίστοιχη βαθμολογία του τεταρτημορία (Q) για την ομάδα αυτή.

Το διατροφικό σκορ προκύπτει από το άθροισμα των επιμέρους βαθμών που δίνονται σε κάθε τεταρτημόριο. Η βαθμολογία για κάθε τεταρτημόριο δίνεται παρακάτω:

Για τις υγιεινές ομάδες τροφίμων του διατροφικού προτύπου:

Qt 1 = 0 βαθμοί, Qt 2 = 1 βαθμοί, Qt 3 = 2 βαθμοί, Qt 4 = 3 βαθμοί

Για τις μη υγιεινές ομάδες τροφίμων του διατροφικού προτύπου:

Qt 1 = 3 βαθμοί, Qt 2 = 2 βαθμοί, Qt 3 = 1 βαθμοί, Qt 4 = 0 βαθμοί

Για κάθε εθελοντή υπολογίστηκε το ατομικό διατροφικό σκορ. Το μέγιστο σκορ που μπορούσε να επιτευχθεί είναι το 27, ενώ το ελάχιστο διατροφικό σκορ είναι το 0.

13. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η στατιστική επεξεργασία των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του στατιστικού προγράμματος PASW (SPSS) 18.0. Για τις γενετικές αναλύσεις χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα PLINK 1.07. Οι γενετικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν στο Ινστιτούτο Sanger στο Cambridge του Ηνωμένου Βασιλείου. Για την ανάλυση συσχέτισης των πολυμορφισμών με τις κατηγορικές μεταβλητές χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα λογαριθμικής παλινδρόμησης ελέγχοντας για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Για την ανάλυση συσχέτισης και αλληλεπίδρασης των πολυμορφισμών με συνεχείς μεταβλητές εφαρμόστηκαν μοντέλα πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης ελέγχοντας για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας για την επίδραση του διατροφικού σκορ στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας ορίστηκε το $p < 0,05$.

13.1. ΜΟΝΤΕΛΑ ΑΝΑΛΥΣΗΣ

Ως εξαρτημένη μεταβλητή θεωρήθηκε η συγκέντρωση της γλυκόζης νηστείας (mmol/l, συνεχής). Ως ανεξάρτητες μεταβλητές θεωρούνται το διατροφικό σκορ και οι 2 πολυμορφισμοί γονιδίων.

Για την εκτίμηση της επίδρασης του διατροφικού σκορ στα επίπεδα γλυκόζης χρησιμοποιήθηκαν 3 μοντέλα ανάλυσης τα οποία συμπεριλαμβάνουν συνολικά 8 συμμεταβλητές. Το Μοντέλο 1 περιλαμβάνει ως συμμεταβλητές το φύλο, την ηλικία και την ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη. Το Μοντέλο 2 περιλαμβάνει ως συμμεταβλητές, τις συμμεταβλητές του Μοντέλου 1 και επιπρόσθετα το μορφωτικό επίπεδο, τις καπνιστικές συνήθειες, το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας και την κατανάλωση αλκοόλ. Το Μοντέλο 3 περιλαμβάνει ως συμμεταβλητές τις συμμεταβλητές του Μοντέλου 2, αρά και κατ' επέκταση του Μοντέλου 1, και επιπλέον το Δείκτη Μάζας Δώματος (Δ.Μ.Σ.). Τα 3 μοντέλα ανάλυσης παρουσιάζονται στη συνέχεια στον Πίνακα 5.

Για τη εκτίμηση της αλληλεπίδρασης του διατροφικού σκορ και των πολυμορφισμών στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας χρησιμοποιήθηκε 1 μοντέλο ανάλυση το οποίο συμπεριλάμβανε 3 συμμεταβλητές, το φύλο, την ηλικία και την ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη. Το μοντέλο ανάλυσης παρουσιάζεται στη συνέχεια στο Πίνακα 6.

Πίνακας 5: Μοντέλα Ανάλυσης [Διατροφικό Σκορ στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας]

	Μοντέλο 1	Μοντέλο 2	Μοντέλο 3
Συμμεταβλητές	Φύλο	Φύλο	Φύλο
	Ηλικία	Ηλικία	Ηλικία
	Kcal / 24h	Kcal / 24h	Kcal / 24h
		Μορφωτικό Επίπεδο	Μορφωτικό Επίπεδο
		Καπνιστικές Συνήθειες	Καπνιστικές Συνήθειες
		Φυσική Δραστηριότητα	Φυσική Δραστηριότητα
		Κατανάλωση Αλκοόλ	Κατανάλωση Αλκοόλ
			Δ.Μ.Σ.

Πίνακας 6: Μοντέλο Ανάλυσης [Διατροφικό Σκορ & SNPs στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας]

	Μοντέλο 1
Συμμεταβλητές	Φύλο
	Ηλικία
	Kcal / 24h

ΜΕΡΟΣ Γ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

14. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στη συνέχεια αποτελούν μέρος των αποτελεσμάτων της μελέτης THISEAS.

14.1. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ

Στη μελέτη THISEAS έλαβαν μέρος συνολικά 829 ενήλικες. Τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στην παρούσα μελέτη αφορούν τους 598 μη διαβητικούς ενήλικες για τους οποίους υπήρχαν διατροφικά δεδομένα. Από τους 598 ενήλικες οι 308 ήταν άντρες, δηλαδή το 51,5% του πληθυσμού, ενώ οι 290 ήταν γυναίκες, δηλαδή το 48,5% του πληθυσμού. Ο μέσος όρος ηλικίας ήταν τα 55,8 έτη ($\pm 13,633$). Στην έναρξη της μελέτης έγιναν μετρήσεις γλυκόζης αίματος νηστείας με μέσο όρο τα 5,306 mmol/l ($\pm 0,638$), επιβεβαιώνοντας τον πληθυσμό ως μη διαβητικό. Ο μέσος όρος της ενεργειακής πρόσληψης, όπως προέκυψε από την ανάλυση των ερωτηματολογίων συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων [FFQ – Food Frequency Questionnaire], ήταν 1.777,9 θερμίδες ανά 24 ώρες ($\pm 1.022,742$).

Πίνακας 7.: Χαρακτηριστικά Πληθυσμού Μελέτης

N	Φύλο		Ηλικία		Γλυκόζη Νηστείας		Πρόσληψη Ενέργειας	
	♂	♀	M.O. έτη	T.A.	M.O. mmol/L	T.A.	M.O. kcal/24h	T.A.
598	308 (51,5%)	290 (48,5%)	55,8	13,633	5,306	0,638	1.777,904	1.022,742

N: Αριθμός Δείγματος, ♂: Άρρεν, ♀: Θήλυ, M.O: Μέσος Όρος, T.A.: Τυπική Απόκλιση

14.2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΜΕΛΕΤΩΜΕΝΩΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΩΝ

14.2.1. ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΜΕΛΕΤΩΜΕΝΩΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΩΝ ΣΤΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ

Ο πολυμορφισμός rs4607517 που βρίσκεται κοντά στο γονίδιο GCK δεν περιέχεται στους αναλυόμενους πολυμορφισμούς του MetaboChip. Όταν ένας πολυμορφισμός δεν περιέχεται στους αναλυόμενους πολυμορφισμούς μιας Μικροσυστοιχίας DNA (πχ. MetaboChip), τότε για την ανάλυση του συγκεκριμένου πολυμορφισμού (prime – αρχικός) χρησιμοποιείτε ένας άλλος πολυμορφισμός, ο οποίος ονομάζεται πολυμορφισμός μεσολάβησης (proxy) που περιέχεται μέσα στη Μικροσυστοιχία του DNA και ο οποίος κληρονομείται ακριβώς με τον ίδιο τρόπο που κληρονομείται και ο αρχικός πολυμορφισμός που θέλουμε να μελετήσουμε (prime). Ο πολυμορφισμός μεσολάβησης που χρησιμοποιείται για τη μελέτη του πολυμορφισμού

rs4607517 (prime) είναι ο rs6975024 (proxy). Στη συνέχεια παρουσιάζεται η συχνότητα εμφάνισης και ο αριθμός ατόμων ανά γονότυπο του proxy πολυμορφισμού, αντικατοπτρίζοντας όμως και τη συχνότητα εμφάνισης και τον αριθμό ατόμων ανά γονότυπο του prime πολυμορφισμού, αφού και οι δύο κληρονομούνται ακριβώς με τον ίδιο τρόπο. Στη συνέχεια θα αναφερόμαστε μόνο στο μελετώμενο πολυμορφισμό (prime), δηλαδή των rs4607517. Ο πολυμορφισμός rs4607517 βρίσκεται κοντά το γονίδιο GCK στο χρωμόσωμα 7. Στον πολυμορφισμό rs4607517, το σπάνιο αλληλόμορφο είναι το αλληλόμορφο κινδύνου A με συχνότητα εμφάνισης 0,18. Στο συνολικό πληθυσμό των 829 μη διαβητικών ενηλίκων (συνολικός πληθυσμός μελέτης THISEAS), τα άτομα που είχαν γονότυπο GG, δηλαδή τα άτομα που ήταν ομόζυγα στο φυσιολογικό αλληλόμορφο G ήταν 550. Τα άτομα με γονότυπο AG, δηλαδή τα άτομα που ήταν ετερόζυγα ήταν 245. Τα άτομα με γονότυπο AA, δηλαδή τα άτομα που ήταν ομόζυγα στο αλληλόμορφο κινδύνου A ήταν 34.

Ο πολυμορφισμός rs11708067 υπάρχει μέσα στους μελετώμενους πολυμορφισμούς του Metabochip, οπότε δεν χρησιμοποιήθηκε πολυμορφισμός μεσολάβησης. Ο πολυμορφισμός rs11708067 βρίσκεται κοντά στο γονιδίου ADCY5 στο χρωμόσωμα 3. Στον πολυμορφισμό rs11708067, το σπάνιο αλληλόμορφο είναι το αλληλόμορφο κινδύνου A με συχνότητα εμφάνισης 0,18. Στο συνολικό πληθυσμό των 829 μη διαβητικών ενηλίκων (συνολικός πληθυσμός μελέτης THISEAS), τα άτομα που είχαν γονότυπο GG, δηλαδή τα άτομα που ήταν ομόζυγα στο φυσιολογικό αλληλόμορφο G ήταν 559. Τα άτομα με γονότυπο AG, δηλαδή τα άτομα που ήταν ετερόζυγα ήταν 242. Τα άτομα με γονότυπο AA, δηλαδή τα άτομα που ήταν ομόζυγα στο αλληλόμορφο κινδύνου A ήταν 28.

Πίνακας 8.: Συχνότητα εμφάνισης πολυμορφισμού rs11708067 & πολυμορφισμού rs4607517

N	SNPs	X	Κοντινό Γονίδιο	Αλληλόμορφο Φυσιολογικό / Κινδύνου	Συχνότητα Αλληλόμορφου Κινδύνου	Αριθμός Ατόμων ανά Γονότυπο		
						GG	AG	AA
829	rs4607517 (prime) rs6975024 (proxy)	7	GCK	G / A	0,18	550	245	34
	rs11708067	3	ADCY5	G / A	0,18	559	242	28

N: Αριθμός Δείγματος, X: Χρωμόσωμα, Γ: Γονίδιο, SNPs: Πολυμορφισμοί, G: Γουανίνη, A: Αδερίνη.....
GG: Ομόζυγος στο Φυσιολογικό Αλληλόμορφο, AG: Ετερόζυγος, AA: Ομόζυγος στο Αλληλόμορφο Κινδύνου

14.3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΩΝ

14.3.1. ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ ΜΕΛΕΤΗΣ

Στη συνέχεια παρουσιάζεται η διαιτητική πρόσληψη του πληθυσμού, μέσω της παρουσίασης της μέσης κατανάλωσης μερίδων όλων των διατροφικών ομάδων που απαρτίζουν το υπό μελέτη διατροφικό πρότυπο. Τα αποτελέσματα προέκυψαν από την ανάλυση των ερωτηματολογίων συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων. Για τον προσδιορισμό των μερίδων στο ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων χρησιμοποιήθηκαν τυπικές αποδεκτές μερίδες που ορίζονται από τις αγορανομικές διατάξεις. Αναλυτικά, παρουσιάζονται οι ημερήσιες μερίδες κατανάλωσης των 5 διατροφικών ομάδων που συνιστούν τις υγιεινές ομάδες τροφίμων του προτύπου, δηλαδή τα τρόφιμα ολικής άλεσης, τα ψάρια, τα φρούτα, τα λαχανικά και τους ξηρούς καρπούς, καθώς και οι ημερήσιες μερίδες κατανάλωσης των 4 διατροφικών ομάδων που συνιστούν τις μη υγιεινές ομάδες τροφίμων του προτύπου, δηλαδή το κόκκινο και επεξεργασμένο κρέας, τα επιδόρπια / γλυκά, τα ποτά με ζάχαρη και τις τηγανιτές πατάτες.

Όπως παρουσιάζεται και στον Πίνακα 9, ο πληθυσμός της μελέτης φαίνεται να έχει μια προτίμηση στην ημερήσια κατανάλωση τροφίμων που ανήκουν στις υγιεινές ομάδες τροφίμων, αφού ο μέσος όρος (μ.ο.) ημερήσιας κατανάλωσης μερίδων λαχανικών είναι 3,5 και ο μ.ο. ημερήσιας κατανάλωσης φρούτων και τροφίμων ολικής άλεσης είναι 1,6 και 1,3 αντίστοιχα. Παρατηρείται όμως μια μικρή κατανάλωση μη τηγανιτών ψαριών και ξηρών καρπών, με μ.ο. ημερήσιας κατανάλωσης μερίδων 0,5 και για τις δύο ομάδες τροφίμων. Για τις μη υγιεινές ομάδες τροφίμων ο μελετώμενος πληθυσμός φαίνεται να έχει μια προτίμηση στη κατανάλωση κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος, με μ.ο. ημερήσιας κατανάλωσης μερίδων κρέατος 1,1. Η ημερήσια κατανάλωση όμως τηγανιτών πατατών φαίνεται να είναι μικρή αφού ο μ.ο. ημερήσιας κατανάλωσης μερίδων είναι 0,2, όπως επίσης μικρή φαίνεται να είναι και η κατανάλωση ποτών με ζάχαρη, με μ.ο. ημερήσιας κατανάλωσης μερίδων 0,3. Παρατηρείτε όμως αυξημένη κατανάλωση επιδορπίων και γλυκών, με το μ.ο. ημερήσιας κατανάλωσης αυτών να τείνει τη 1 μερίδα ημερησίως (0,9).

Πίνακας 9. : Διαιτητική Πρόσληψη Πληθυσμού Μελέτης

		Ημερήσια Κατανάλωση Μερίδων					
Διατροφικές Ομάδες (Μερίδες / Ημέρα)	Τρόφιμα Διατροφικών Ομάδων	Μ.Ο.	Δ	Τ.Α.	Χαμηλότερη Τιμή	Υψηλότερη Τιμή	Δ.Τ.
Υγιεινές Διατροφικές Ομάδες							
Τρόφιμα Ολικής Άλεσης	ψωμί ολικής άλεσης, ζυμαρικά ολικής άλεσης, ρύζι, δημητριακά πρωινού	1,3	0,8	1,5	0,0	8,5	2,4
Ψάρια (όχι τηγανιτά)	ψάρια με σκούρο κρέας, ψάρια με λευκό κρέας, τόνος σε κονσέρβα	0,5	0,4	0,4	0,0	4,2	0,4
Φρούτα	όλα τα είδη φρούτων, φρέσκος χυμός φρούτων	1,6	1,3	1,5	0,0	7,5	1,6
Λαχανικά (όχι όσπρια, πατάτες)	παντός είδους λαχανικά (φρέσκα ή μαγειρεμένα)	3,5	2,5	3,1	0,0	15,1	4,2
Ξηροί Καρποί/Σπόροι	παντός είδους ξηροί καρποί	0,5	0,2	1,0	0,0	5,6	0,6
Μη Υγιεινές Διατροφικές Ομάδες							
Κόκκινο Κρέας Επεξεργασμένο Κρέας	μοσχάρι, χοιρινό, αμνοερίφια, λουκάνικο, μπέικον, σαλάμι, συκώτι	1,1	0,8	1,1	0,0	7,7	0,8
Επιδόρπια & Γλυκά	κέικ, μπισκότα, σοκολάτες, παγωτό, ελληνικά γλυκά	0,9	0,5	1,1	0,0	8,4	0,9
Ποτά με Ζάχαρη	αναψυκτικά με ζάχαρη, επεξεργασμένοι φρουτοχυμοί	0,3	0,0	0,7	0,0	6,0	0,2
Τηγανιτές Πατάτες	τηγανιτές πατάτες	0,2	0,0	0,4	0,0	3,9	0,4

Μ.Ο.: Μέσος Όρος, Δ: Διάμεσος, Τ.Α.: Τυπική Απόκλιση, Δ.Τ.: Διατεταρτημοριακό Εύρος (IQR)

14.3.2. ΤΕΤΑΡΤΗΜΟΡΙΑ ΒΑΣΗ ΗΜΕΡΗΣΙΑΣ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΟΜΑΔΩΝ

Στη συνέχεια παρουσιάζεται η κατανομή των ατόμων σε τεταρτημόρια βάση της ημερήσιας κατανάλωσης των 5 υγιεινών & των 4 μη – υγιεινών διατροφικών ομάδων.

Πίνακας 10.: Κατανομή ατόμων στο 1^ο τεταρτημόριο (Q1)

Διατροφικές Ομάδες (Μερίδες / Ημέρα)	N	M.O.	Δ	E
Υγιεινές Διατροφικές Ομάδες				
Τρόφιμα Ολικής Άλεσης	170	0,00042	0,00	0,07
Ψάρια (όχι τηγανιτά)	166	0,09	0,10	0,19
Φρούτα	161	0,35	0,32	0,87
Λαχανικά (όχι όσπρια, πατάτες)	155	1,18	1,09	2,75
Ξηροί Καρποί/Σπόροι	145	0,00		
Μη – Υγιεινές Διατροφικές Ομάδες				
Κόκκινο Κρέας & Επεξεργασμένο Κρέας	138	0,25	0,20	0,53
Επιδόρπια & Γλυκά	95	0,07	0,06	0,20
Ποτά με Ζάχαρη	174	0,00		
Τηγανιτές Πατάτες	163	0,00		

N: Αριθμός Ατόμων, M.O.: Μέσος Όρος, Δ: Διάμεσος, E: Εύρος

Πίνακας 11.: Κατανομή ατόμων στο 2^ο τεταρτημόριο (Q2)

Διατροφικές Ομάδες (Μερίδες / Ημέρα)	N	M.O.	Δ	E
Υγιεινές Διατροφικές Ομάδες				
Τρόφιμα Ολικής Άλεσης	120	0,37	0,30	0,57
Ψάρια (όχι τηγανιτά)	137	0,27	0,26	0,22
Φρούτα	137	1,02	1,03	1,27
Λαχανικά (όχι όσπρια, πατάτες)	136	2,65	3,19	4,06
Ξηροί Καρποί/Σπόροι	38	0,09	0,09	0,16
Μη – Υγιεινές Διατροφικές Ομάδες				
Κόκκινο Κρέας & Επεξεργασμένο Κρέας	153	0,67	0,60	0,47
Επιδόρπια & Γλυκά	95	0,36	0,34	0,34
Ποτά με Ζάχαρη	160	0,00	0,00	0,06
Τηγανιτές Πατάτες	28	0,06		

N: Αριθμός Ατόμων, M.O.: Μέσος Όρος, Δ: Διάμεσος, E: Εύρος

Πίνακας 12.: Κατανομή ατόμων στο 3^ο τεταρτημόριο (Q3)

Διατροφικές Ομάδες (Μερίδες / Ημέρα)	N	M.O.	Δ	E
Υγιεινές Διατροφικές Ομάδες				
Τρόφιμα Ολικής Άλεσης	159	1,42	1,21	1,78
Ψάρια (όχι τηγανιτά)	163	0,55	0,55	0,33
Φρούτα	127	1,90	1,98	2,31
Λαχανικά (όχι όσπρια, πατάτες)	134	4,19	4,98	6,07
Ξηροί Καρποί/Σπόροι	101	0,36	0,33	0,46
Μη – Υγιεινές Διατροφικές Ομάδες				
Κόκκινο Κρέας & Επεξεργασμένο Κρέας	167	1,14	1,11	0,89
Επιδόρπια & Γλυκά	94	0,80	0,34	0,34
Ποτά με Ζάχαρη	117	0,20	0,21	0,66
Τηγανιτές Πατάτες	81	0,16	0,13	0,26

N: Αριθμός Ατόμων, M.O.: Μέσος Όρος, Δ: Διάμεσος, E: Εύρος

Πίνακας 13.: Κατανομή ατόμων στο 4^ο τεταρτημόριο (Q4)

Διατροφικές Ομάδες (Μερίδες / Ημέρα)	N	M.O.	Δ	E
Υγιεινές Διατροφικές Ομάδες				
Τρόφιμα Ολικής Άλεσης	149	3,66	3,00	6,03
Ψάρια (όχι τηγανιτά)	132	1,18	1,00	3,63
Φρούτα	173	3,19	3,13	6,06
Λαχανικά (όχι όσπρια, πατάτες)	173	5,78	7,18	16,63
Ξηροί Καρποί/Σπόροι	93	1,96	1,5	4,93
Μη – Υγιεινές Διατροφικές Ομάδες				
Κόκκινο Κρέας & Επεξεργασμένο Κρέας	140	2,75	2,31	6,78
Επιδόρπια & Γλυκά	93	2,54	2,08	7,27
Ποτά με Ζάχαρη	147	1,19	1,00	5,71
Τηγανιτές Πατάτες	105	0,78	0,50	3,50

N: Αριθμός Ατόμων, M.O.: Μέσος Όρος, Δ: Διάμεσος, E: Εύρος

Σύμφωνα με τη κατανομή των ατόμων σε τεταρτημόρια, που παρουσιάζεται στους πίνακες 10,11,12 και 13, παρατηρείτε ότι το 1^ο τεταρτημόριο περιλαμβάνει τα άτομα με τη μικρότερη ημερήσια κατανάλωση μερίδων από τις υγιεινές αλλά και από τις μη υγιεινές ομάδες τροφίμων. Το 2^ο τεταρτημόριο περιλαμβάνει τα άτομα με μεγαλύτερη από το 1^ο τεταρτημόριο ημερήσια κατανάλωση μερίδων από τις υγιεινές αλλά και από τις μη υγιεινές ομάδες τροφίμων. Το 3^ο τεταρτημόριο περιλαμβάνει τα άτομα με μεγαλύτερη από το 2^ο τεταρτημόριο ημερήσια κατανάλωση μερίδων από τις υγιεινές αλλά και από τις μη υγιεινές ομάδες τροφίμων. Το 4^ο τεταρτημόριο περιλαμβάνει τα άτομα με μεγαλύτερη από το 3^ο τεταρτημόριο ημερήσια κατανάλωση μερίδων από τις υγιεινές αλλά και από τις μη υγιεινές ομάδες τροφίμων.

Σύμφωνα με την παραπάνω κατανομή των ατόμων σε τεταρτημόρια πραγματοποιήθηκε η δημιουργία του διατροφικού σκορ μέσω της βαθμολόγησης των συνιστωσών. Ως συνιστώσα χαρακτηρίζεται η κάθε ομάδα τροφίμων (συνολικά 9 ομάδες τροφίμων). Επειδή το 1^ο τεταρτημόριο περιλαμβάνει τα άτομα με τη μικρότερη ημερήσια κατανάλωση μερίδων από τις υγιεινές αλλά και από τις μη υγιεινές ομάδες τροφίμων, είναι κατανοητό ότι τα άτομα αυτά, όσο αναφορά τις υγιεινές ομάδες τροφίμων, θα πάρουν τη μικρότερη βαθμολογία ($Q_1=0$) και όσο αναφορά τις μη υγιεινές ομάδες τροφίμων, θα πάρουν τη μεγαλύτερη βαθμολογία ($Q_1=3$). Τα άτομα, όσο αναφορά τις υγιεινές ομάδες τροφίμων, θα πάρουν τη μικρότερη βαθμολογία ($Q_1=0$), γιατί αφού η κατανάλωσή τους ανήκει στο 1^ο τεταρτημόριο, δηλαδή στη μικρότερη κατανάλωση σημαίνει ότι οι διατροφικές επιλογές τους δεν προάγουν την υγεία τους. Αντίθετα, τα άτομα, όσο αναφορά τις μη υγιεινές ομάδες, θα πάρουν τη μεγαλύτερη βαθμολογία ($Q_1=3$), γιατί αφού η κατανάλωσή τους ανήκει στο 1^ο τεταρτημόριο, δηλαδή στη μικρότερη κατανάλωση σημαίνει ότι οι διατροφικές επιλογές τους προάγουν την υγεία τους. Το ίδιο συμβαίνει και για τα υπόλοιπα τεταρτημόρια, δηλαδή όσο αυξάνει η ημερήσια κατανάλωση μερίδων από τις υγιεινές αλλά και από τις μη υγιεινές ομάδες τροφίμων, η βαθμολογία αυξάνει για τις υγιεινές ομάδες τροφίμων και μειώνεται για τις μη υγιεινές ομάδες τροφίμων, δηλαδή η βαθμολογία για τις υγιεινές και μη υγιεινές ομάδες τροφίμων είναι αντίστροφη. Το τελικό διατροφικό σκορ για το κάθε άτομο προέκυψε αθροίζοντας τη βαθμολογία της κάθε συνιστώσας.

14.3.3. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΥ ΣΚΟΡ

Στη συνέχεια, στο πίνακα 14, παρουσιάζεται τα χαρακτηριστικά του διατροφικού σκορ που προέκυψε αθροίζοντας τη βαθμολογία της κάθε συνιστώσας, δηλαδή τη βαθμολογία και των 9 ομάδων τροφίμων.

Το διατροφικό σκορ μπορούσε να λάβει τιμές από 0 έως και 27. Ο μέσος όρος του διατροφικού σκορ στο δείγμα της μελέτης ήταν το 11 (11 βαθμοί). Η διάμεσος ήταν το 12 (12 βαθμοί). Η χαμηλότερη τιμή της βαθμολογίας που εμφανίστηκε ήταν το 0 (0 βαθμοί), ενώ η υψηλότερη τιμή της βαθμολογίας που εμφανίστηκε ήταν το 27 (27 βαθμοί).

Αυξημένη τιμή διατροφικού σκορ αντιπροσωπεύει υγιεινές διατροφικές επιλογές, ενώ μειωμένη τιμή διατροφικού σκορ αντιπροσωπεύουν λιγότερο υγιεινές διατροφικές επιλογές.

Πίνακας 14. : Χαρακτηριστικά Διατροφικού Σκορ

Χαρακτηριστικά Διατροφικού Σκορ	
Εύρος Τιμών	0 – 27
Μέσος Όρος	11
Διάμεσος	12
Χαμηλότερη Τιμή	0
Υψηλότερη Τιμή	27

14.4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ ΣΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΝΗΣΤΕΙΑΣ

14.4.1. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΥ ΣΚΟΡ ΣΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΝΗΣΤΕΙΑΣ

Στη συνέχεια, στο πίνακα 15, παρουσιάζεται η επίδραση του διατροφικού σκορ στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας (mmol/l) σύμφωνα με τα μοντέλα ανάλυσης 1, 2 και 3. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα για το μοντέλο ανάλυσης 1, δηλαδή μετά από προσαρμογή για το φύλο, την ηλικία και την ημερήσια κατανάλωση θερμίδων, η αύξηση του διατροφικού σκορ κατά μια μονάδα τείνει να μειώσει τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας κατά 0,008 mmol/l, η επίδραση αυτή όμως δεν είναι στατιστικά σημαντική ($p>0.05$). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα για το μοντέλο ανάλυσης 2, δηλαδή μετά από προσαρμογή για το φύλο, την ηλικία, την ημερήσια κατανάλωση θερμίδων, το μορφωτικό επίπεδο, τις καπνιστικές συνήθειες, το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας και τη κατανάλωση αλκοόλ, η αύξηση του διατροφικού σκορ κατά μια μονάδα τείνει να μειώσει τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας κατά 0,003 mmol/l, και αυτή όμως η επίδραση δεν είναι στατιστικά σημαντική ($p>0.05$). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα για το μοντέλο

ανάλυσης 3, δηλαδή μετά από προσαρμογή για το φύλο, την ηλικία, την ημερήσια κατανάλωση θερμίδων, το μορφωτικό επίπεδο, τις καπνιστικές συνήθειες, το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας, τη κατανάλωση αλκοόλ και το δείκτη μάζας σώματος, η αύξηση του διατροφικού σκορ κατά μια μονάδα τείνει να μειώσει τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας κατά 0,002 mmol/l, επίδραση η οποία πάλι δεν είναι στατιστικά σημαντική ($p>0.05$).

Πίνακας 15.: Επίδραση Διατροφικού Σκορ στα Επίπεδα Γλυκόζης Νηστείας στα 3 Μοντέλα Ανάλυσης.

		ΓΛΥΚΟΖΗ (mmol/l)		
Μοντέλα Ανάλυσης	N	B.	T.Σ.	p-value
Μοντέλο Ανάλυσης 1 Συμμεταβλητές: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Φύλο ◦ Ηλικία ◦ Kcal/24h 	598	-0,008	0,006	0,1
Μοντέλο Ανάλυσης 2 Συμμεταβλητές: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Συμμεταβλητές Μοντέλου 1 ◦ Μορφωτικό Επίπεδο ◦ Καπνιστικές Συνήθειες ◦ Επίπεδο Φυσικής Δραστηριότητας ◦ Κατανάλωση Αλκοόλ 	528	-0,003	0,006	0,6
Μοντέλο Ανάλυσης 3 Συμμεταβλητές: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Συμμεταβλητές Μοντέλου 2 ◦ ΔΜΣ 	527	-0,002	0,006	0,7

N: Αριθμός Ατόμων, B:Beta: Συντελεστής β ευθείας παλινδρόμησης, T.Σ: Τυπικό Σφάλμα, p-value: Στατιστικά Σημαντικό

14.4.2. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΩΝ ΚΑΙ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΥ ΣΚΟΡ & ΠΟΛΥΜΟΡΙΣΜΩΝ ΣΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΝΗΣΤΕΙΑΣ

Στη συνέχεια στο πίνακα 16, παρουσιάζεται:

A) Η επίδραση των δύο μελετώμενων πολυμορφισμών στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας στους μη διαβητικούς ενήλικες.

B) Η αλληλεπίδραση του διατροφικού σκορ & των μελετώμενων πολυμορφισμών στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας στους μη διαβητικούς ενήλικες.

Πίνακας 16.: **A)** Επίδραση μελετώμενων πολυμορφισμών, rs4607517 κοντά στο γονίδιο GCK & rs11708067 κοντά στο γονίδιο ADCY5 στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας, **B)** Αλληλεπίδραση διατροφικού σκορ και μελετώμενων πολυμορφισμών στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας στους μη διαβητικούς ενήλικες.

Μοντέλο Ανάλυσης	N	Πολυμορφισμός (SNP)	Γονίδιο	Αλληλόμορφο Κινδύνου / Φυσιολογικό	A) Επίδραση SNP στα Επίπεδα Γλυκόζης Νηστείας (mmol/L)			B) Αλληλεπίδραση Διατροφικού Σκορ & SNP στα Επίπεδα Γλυκόζης Νηστείας (mmol/L)		
					B.	T.Σ.	p-value	B.	T.Σ.	p-value
Συμμεταβλητές: ◦ Φύλο ◦ Ηλικία ◦ Kcal/24h	598	rs4607517	GCK	A/G	0,3202	0,1152	0,005611	-0,0209	0,008827	0,01822
	598	rs11708067	ADCY5	A/G	0,3373	0,1424	0,01819	-0,02378	0,01072	0,02684

N: Αριθμός Ατόμων, SNP: Πολυμορφισμός Γονιδίου, B: Beta, T.Σ.: Τυπικό Σφάλμα, p-value: Στατιστικά σημαντικό (p<0,05)

14.4.2.1. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΥ rs4607517 ΠΟΥ ΒΡΙΣΚΕΤΑΙ ΚΟΝΤΑ ΣΤΟ ΓΟΝΙΔΙΟ GSK ΚΑΙ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΥ ΣΚΟΡ & ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΥ ΣΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΝΗΣΤΕΙΑΣ

Βάσει των αποτελεσμάτων της μελέτης THISEAS, η ύπαρξη ενός αλληλόμορφου κινδύνου A σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης νηστείας κατά 0,3202 mmol/l. Το αποτέλεσμα αυτό είναι στατιστικά σημαντικό ($p < 0.05$). Η αλληλεπίδραση του διατροφικού σκορ με τον πολυμορφισμό rs4607517, είναι η ακόλουθη: όταν στο γονιδίωμα υπάρχει η παρουσία ενός αλληλόμορφου κινδύνου A, η αύξηση του διατροφικού σκορ κατά 1 μονάδα, μπορεί να οδηγήσει σε μείωση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας κατά 0,0209 mmol/l ($p < 0,05$). Η ερμηνεία αυτού του αποτελέσματος δείχνει πως τα άτομα που φέρουν ένα αλληλόμορφο κινδύνου A, βελτιώνοντας τις διατροφικές τους συνήθειες, δηλαδή αυξάνοντας το διατροφικό τους σκορ, μπορούν να μειώσουν τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας κατά 0,0209 mmol/l ($p < 0,05$), περιορίζοντας τις αρνητικές συνέπειες του γενετικού τους υπόβαθρου.

14.4.2.2. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΥ rs11708067 ΠΟΥ ΒΡΙΣΚΕΤΑΙ ΚΟΝΤΑ ΣΤΟ ΓΟΝΙΔΙΟ ADCY5 ΚΑΙ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΥ ΣΚΟΡ & ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΥ ΣΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΝΗΣΤΕΙΑΣ

Βάσει των αποτελεσμάτων της μελέτης THISEAS, η ύπαρξη ενός αλληλόμορφου κινδύνου A σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης νηστείας κατά 0,3373 mmol/l. Το αποτέλεσμα αυτό είναι στατιστικά σημαντικό ($p < 0.05$). Η αλληλεπίδραση του διατροφικού σκορ με τον πολυμορφισμό rs11708067, είναι η ακόλουθη: όταν στο γονιδίωμα υπάρχει η παρουσία ενός αλληλόμορφου κινδύνου A, η αύξηση του διατροφικού σκορ κατά 1 μονάδα, μπορεί να οδηγήσει σε μείωση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας κατά 0,02378 mmol/l ($p < 0,05$). Η ερμηνεία αυτού του αποτελέσματος δείχνει πως τα άτομα που φέρουν ένα αλληλόμορφο κινδύνου A, βελτιώνοντας τις διατροφικές τους συνήθειες, δηλαδή αυξάνοντας το διατροφικό τους σκορ, μπορούν να μειώσουν τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας κατά 0,02378 mmol/l ($p < 0,05$), περιορίζοντας τις αρνητικές συνέπειες του γενετικού τους υπόβαθρου.

ΜΕΡΟΣ Δ. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ινσουλινοαντίσταση και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 αποτελούν δύο από τα μεγαλύτερα προβλήματα υγείας στη σύγχρονη κοινωνία τα οποία σχετίζονται με προβλήματα στην ομοιόσταση της γλυκόζης. Οι δυσοίωνες προβλέψεις του παγκόσμιου οργανισμού υγείας αναφέρουν ότι η αύξηση των ατόμων που θα προσβληθούν από τις μεταβολικές αυτές διαταραχές μέσα στα επόμενα χρόνια θα είναι ραγδαία. Οι προβλέψεις αυτές έχουν κάνει επιτακτική την ανάγκη αναγνώρισης των τροποποιήσιμων και μη τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με την ομοιόσταση της γλυκόζης.

Στη παρούσα έρευνα, η οποία αποτελεί μέρος της έρευνας THISEAS, έλαβαν μέρος συνολικά 829 μη διαβητικά άτομα εκ των οποίων μόνο οι 598 έλαβαν μέρος στη διατροφική αξιολόγηση. Η δημιουργία ενός θεωρητικού διατροφικού προτύπου με υγιεινές και μη υγιεινές ομάδες τροφίμων και η αξιολόγηση υιοθέτησης ή όχι υγιεινών διατροφικών συνηθειών μέσω του διατροφικού σκορ, οδήγησαν στην εκτίμηση της επίδρασης των διατροφικών συνηθειών στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας. Η αύξηση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας με την παρουσία ενός αλληλόμορφου κινδύνου επιβεβαίωσε την επίδραση των μελετώμενων πολυμορφισμών στην ομοιόσταση της γλυκόζης. Ενώ η αλληλεπίδραση του διατροφικού σκορ με τους μελετώμενους πολυμορφισμούς στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας, επιβεβαίωσαν την αρχική πρόθεση της μελέτης, η οποία είχε ως σκοπό να καθορίσει κατά πόσον ένα υψηλότερο σκορ υιοθέτησης υγιεινών διατροφικών συνηθειών μπορεί να μετριάσει την αύξηση της γλυκόζης που προκαλείται από τους υπό μελέτη πολυμορφισμούς.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνας, μετά από προσαρμογή για το φύλο, την ηλικία και την ημερήσια κατανάλωση θερμίδων, η αύξηση του διατροφικού σκορ κατά 1 μονάδα τείνει να μειώσει τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας κατά 0,008 mmol/l. ($p>0.05$). Μετά από προσαρμογή για το φύλο, την ηλικία, την ημερήσια κατανάλωση θερμίδων, το μορφωτικό επίπεδο, τις καπνιστικές συνήθειες, το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας και τη κατανάλωση αλκοόλ, η αύξηση του διατροφικού σκορ κατά 1 μονάδα τείνει να μειώσει τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας κατά 0,003 mmol/l. ($p>0.05$). Μετά από προσαρμογή σε όλες τις παραπάνω συμμεταβλητές αλλά και το δείκτη μάζας σώματος, η αύξηση του διατροφικού σκορ κατά 1 μονάδα τείνει να μειώσει τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας κατά 0,002 mmol/l ($p>0.05$). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνας η επίδραση του διατροφικού σκορ στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας παραμένει στατιστικά μη σημαντική ανεξάρτητα από την προσαρμογή στις συμμεταβλητές των μοντέλων ανάλυσης. Επειδή η επίδραση του διατροφικού σκορ στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας

παραμένει στατιστικά μη σημαντική δεν μπορούμε να βγάλουμε σαφή συμπεράσματα για την επίδραση των διατροφικών συνηθειών στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας, αξίζει να αναφερθεί όμως ότι η αύξηση του διατροφικού σκορ κατά μια μονάδα τείνει να μειώσει τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας.

Αξίζει να αναφέρουμε, τα αποτελέσματα μελέτης, η οποία εξέτασε μόνο την επίδραση τροφίμων ολικής άλεσης στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας, χωρίς να συμπεριλάβει και άλλες ομάδες τροφίμων όπως στη παρούσα μελέτη. Σύμφωνα λοιπόν με τα αποτελέσματα της μελέτης, μετά προσαρμογή για το φύλο, την ηλικία, και την ενεργειακή πρόσληψη, η κατανάλωση κάθε επιπλέον μερίδας τροφίμων ολικής άλεσης μπορεί να οδηγήσει σε μείωση των επιπέδων της γλυκόζης νηστείας κατά 0,019mmol/l ($p<0,0001$) [80].

Εκτός από τη διατροφή, η οποία αποτελεί τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου, σημαντικό ρόλο στην ομοιόσταση της γλυκόζης μπορούν να παίξουν και συγκεκριμένοι πολυμορφισμοί γονιδίων, όπως είναι ο πολυμορφισμός rs4607517 που βρίσκεται κοντά στο γονίδιο GCK με συχνότητα εμφάνισης 0,18 του αλληλόμορφου κινδύνου A και ο πολυμορφισμός rs11708067 που βρίσκεται κοντά στο γονίδιο ADCY5 με συχνότητα εμφάνισης 0,18 του αλληλόμορφου κινδύνου A. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης για τον πολυμορφισμό rs4607517, η ύπαρξη ενός αλληλόμορφου κινδύνου A, σε σχέση με την ύπαρξη του φυσιολογικού αλληλόμορφου G, σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης νηστείας κατά 0,3202 mmol/l ($p <0.05$). Το αποτέλεσμα αυτό ποιοτικά αλλά όχι και ποσοτικά συμφωνεί με το αποτέλεσμα της μετα-ανάλυσης του Dupuis και των συνεργατών του, σύμφωνα με το οποίο ο πολυμορφισμός rs4607517 οδηγεί σε αύξηση της γλυκόζης νηστείας κατά 0,062mmol/l ($p<0,05$). Επίσης, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας για τον πολυμορφισμό rs11708067, η ύπαρξη ενός αλληλόμορφου κινδύνου A, σε σχέση με την ύπαρξη του φυσιολογικού αλληλόμορφου G, σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης νηστείας κατά 0,3373 mmol/l ($p <0.05$). Το αποτέλεσμα αυτό ποιοτικά αλλά όχι και ποσοτικά συμφωνεί με το αποτέλεσμα της μετα-ανάλυσης του Dupuis και των συνεργατών του, σύμφωνα με το οποίο ο πολυμορφισμός rs11708067 οδηγεί σε αύξηση της γλυκόζης νηστείας κατά 0,027mmol/l($p<0,05$),

Οι παρουσία των παραπάνω πολυμορφισμών έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας σε μη διαβητικούς ενήλικες. Η μακροχρόνια όμως έκθεση των β-κυττάρων του παγκρέατος σε αυξημένα επίπεδα γλυκόζης (υπεργλυκαιμία) οδηγεί βραχυπρόθεσμα μεν στην αυξημένη έκκριση ινσουλίνης για την επίτευξη της ομοιόστασης της γλυκόζης,

μακροπρόθεσμα όμως οδηγεί σε μείωση της έκκρισης της ινσουλίνης. Η μείωση της έκκρισης της ινσουλίνης οφείλεται στη καταστροφή των β κυττάρων του παγκρέατος εξαιτίας της τοξικότητας που παρουσιάζει η γλυκόζη. Η τοξικότητα της γλυκόζης μπορεί να οδηγήσει σε μη αναστρέψιμες βλάβες σε διαδικασίες σε κυτταρικό επίπεδο οι οποίες συμβάλλουν στη σύνθεση και έκκρισης της ινσουλίνης [182,183].

Σύμφωνα πάλι με τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας, φανερώνεται η αλληλεπίδραση των διατροφικών συνηθειών (διατροφικό σκορ) με τον πολυμορφισμό rs4607517. Όταν στο γονιδίωμα υπάρχει η παρουσία ενός αλληλόμορφου κινδύνου A, η αύξηση του διατροφικού σκορ κατά 1 μονάδα, μπορεί να οδηγήσει σε μείωση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας κατά 0,0209 mmol/l ($p < 0,05$). Η ερμηνεία αυτού του αποτελέσματος δείχνει πως τα άτομα που φέρουν ένα αλληλόμορφο κινδύνου A, δηλαδή έχουν έναν παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση αυξημένων τιμών γλυκόζης νηστείας, βελτιώνοντας τις διατροφικές τους συνήθειες, δηλαδή αυξάνοντας το διατροφικό τους σκορ, μπορούν να μειώσουν τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας κατά 0,0209 mmol/l ($p < 0,05$), περιορίζοντας τις αρνητικές συνέπειες του γενετικού τους υπόβαθρου. Σύμφωνα πάλι με τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας, φανερώνεται η αλληλεπίδραση των διατροφικών συνηθειών (διατροφικό σκορ) με τον πολυμορφισμό rs11708067. Όταν στο γονιδίωμα υπάρχει η παρουσία ενός αλληλόμορφου κινδύνου A, η αύξηση του διατροφικού σκορ κατά 1 μονάδα, μπορεί να οδηγήσει σε μείωση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας κατά 0,02378 mmol/l ($p < 0,05$). Η ερμηνεία αυτού του αποτελέσματος δείχνει πως τα άτομα που φέρουν ένα αλληλόμορφο κινδύνου A, δηλαδή έχουν έναν παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση αυξημένων τιμών γλυκόζης νηστείας, βελτιώνοντας τις διατροφικές τους συνήθειες, δηλαδή αυξάνοντας το διατροφικό τους σκορ, μπορούν να μειώσουν τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας κατά 0,02378 mmol/l ($p < 0,05$), περιορίζοντας τις αρνητικές συνέπειες του γενετικού τους υπόβαθρου. Αξίζει να αναφερθούν τα αποτελέσματα μετα-ανάλυσης, η οποία εξέτασε την αλληλεπίδραση των παραπάνω πολυμορφισμών με την κατανάλωση τροφίμων ολικής άλεσης στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης, δεν φανερώνεται καμία στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση των τροφίμων ολικής άλεσης με τους δύο μελετώμενους πολυμορφισμούς στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας [80].

Συμπερασματικά, στη παρούσα έρευνα, δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του διατροφικού σκορ, δηλαδή των διατροφικών συνηθειών και των επιπέδων γλυκόζης νηστείας. Ωστόσο φάνηκε πως η αλληλεπίδραση του διατροφικού σκορ, δηλαδή των διατροφικών συνηθειών, με πολυμορφισμούς που ευθύνονται για αυξημένα επίπεδα γλυκόζης νηστείας, είναι στατιστικά σημαντική. Σύμφωνα λοιπόν με τα παραπάνω αποτελέσματα της

έρευνας, η υιοθέτηση υγιεινότερων διατροφικών επιλογών, σε άτομα με μη τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου στο γενετικό τους υπόβαθρο, μπορεί να περιορίσει τις αρνητικές συνέπειες του γενετικού τους υποβάθρου, οδηγώντας σε μείωση του κινδύνου εμφάνισης διαταραχών στην ομοιόσταση της γλυκόζης.

Κρίνεται σκόπιμο να αναφερθεί πως υπάρχει κενό στη βιβλιογραφία αναφορικά με την αλληλεπίδραση της διατροφής με τους 2 μελετώμενους πολυμορφισμούς της παρούσας μελέτης στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας. Τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας συμφωνούν με την επιστημονική κοινότητα η οποία είναι σε θέση να τονίσει τη σημασία της υγιεινής διατροφής στα άτομα με δυσμενές γενετικό υπόβαθρο, αφού η υγιεινή διατροφή αποτελεί ασπίδα έναντι της εκδήλωσης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 [180]. Αναμφίβολα η επίδραση των διατροφικών συνηθειών στο γενετικό υπόβαθρο χρήζει εκτενέστερης μελέτης, με σκοπό να καθοριστούν οι βέλτιστες διατροφικές επιλογές που πρέπει να υιοθετούν τα άτομα που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο εμφάνισης διαταραχών στη ομοιόσταση της γλυκόζης, με στόχο να ελαχιστοποιήσουν την εμφάνιση πιθανόν καταστάσεων επικίνδυνων για την υγεία. Στόχος όλης της επιστημονικής κοινότητας είναι να οδηγηθούμε στην εξατομικευμένη ιατρική προληπτική παρακολούθηση αλλά και θεραπεία [181].

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Filippidis F.T., Tzavara C., Dimitrakaki C., Tountas Y.. **Compliance with a healthy lifestyle in a representative sample of the Greek population: Preliminary results of the Hellas Health I study.** Public Health.2011 125(7):436-41.
2. Dedoussis, G. V., Kaliora A. C., Panagiotakos D. B. **Genes, diet and type 2 diabetes mellitus: a review.** Rev Diabetes Stud 2007 4(1): 13-24.
3. Pearson H. **Genetic testing for everyone.** Nature2008 453(7195):570-571.
4. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. **Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030.** Diabetes Care 2004 27:1047-53.
5. Harris M.I., Flegal K.M., Cowie C.C. Eberhardt M.S., Goldstein D.E., Little R.R., Wiedmeyer H.M., Byrd Holt D.D. **Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose tolerance in US adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994.** Diabetes Care 1999 21:518-528.
6. Bonora E., Kiechl S., Willeit J., Oberhollenzer F., Egger G., Targher G., Alberiche M., Bonadonna R.C., Muggeo M. **Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study.** Diabetes 1998 47(10):1643-9
7. Handelsman Y., Jellinger P.S. **Overcoming obstacles in risk factor management in type 2 diabetes mellitus.** J Clin Hypertens 2011 13(8):613-20
8. Bloomgarden Z.T. **American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE) consensus conference on the insulin resistance syndrome** Diabetes Care 2003 26(4):1297-303
9. McKeown N.M., Meigs J.B., Liu S., Saltzman E., Wilson P.W.F., Jacques P.F. **Carbohydrate Nutrition, Insulin Resistance, and the Prevalence of the Metabolic Syndrome in the Framingham Offspring Cohort.** Diabetes Care 2004 27(2):538-546
10. Zimmet P. **Globalization, coca-colonization and the chronic disease epidemic: can the Doomsday scenario be averted?** J Intern Med 2000 247(3):301-10
11. Mayor S. **Diabetes affects nearly 6% of the world's adults.** BMJ 2006 333(7580):1191
12. Shaw J.E., Sicree R.A., Zimmet P.Z. **Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030.** Diabetes Res Clin Pract 2010 87 (1):4-14
13. King H., Aubert R.E., Herman W.H. **Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections.** Diabetes Care 21: 1414-31
14. Katsilambros N, Steryotis J, Moiras N, Bezoas H, Daikos GK. **Prevalence of diabetes among glycosuric individuals in an urban area of Greece.** Acta Diabetol 1977;14: 211-218.
15. Katsilambros N, Aliferis K, Darviri C et al. **Evidence for an increase in the prevalence of known diabetes in a sample of an urban population in Greece.** Diabet Med 1993; 10:887-90.
16. Panagiotakos D.B., Pitsavos C., Chrysohoou C., Stefanadis C. **The epidemiology of Type 2 diabetes mellitus in Greek adults: the ATTIKA study.** Diabet Med 2005 22(11): 1581-8
17. Pitsavos C., Panagiotakos D.B., Chrysohoou C., Stefanadis C. **Epidemiology of cardiovascular risk factors in Greece: aims, design and baseline characteristics of the ATTICA study.** BMC Public Health 2003 3: 32
18. Panagiotakos D.B., Pitsavos C., Skoumas Y., Lentzas Y., Stefanadis C. **Five-year incidence of type 2 diabetes mellitus among cardiovascular disease-free Greek adults: findings from the ATTIKA study.** Vasc Health Risk Manag 2008 4(3):691-8
19. Symeonidis G., Papanas N., Mavridis G., Maltezos E. **Evidence that patients at diagnosis of type 2 diabetes mellitus in Northern Greece are increasingly younger and more obese during the last years.** Acta Diabetol 2003 40(1):1-2.
20. Γεωργιάτσος Ι. Γ. **Εισαγωγή στη Βιοχημεία** 5^η έκδοση Εκδόσεις Γιαχούδη Θεσσαλονίκη 2001
21. Groff J. L., Gropper S. S. **Διατροφή και Μεταβολισμός Ι** Επιστημονική επιμέλεια - συντονισμός: Λάμπρος Συντώσης Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης Αθήνα 2005
22. Vander, Sherman, Luciano, Τσακόπουλος. **Φυσιολογία του Ανθρώπου. Μηχανισμοί της λειτουργίας του οργανισμού.** Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης Αθήνα 2001

23. Barker D.J., Hales C.N, Fall C.H., Osmond C., Phipps K., Clark P.M. **Type 2 (noninsulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth.** *Diabetologia* 1993 36(1):62-67.
24. Whincup P.H., Kaye S.J., Owen C.G., Huxley R., Cook D.G., Anazawa S., Barrett-Connro E., Bhargava S.K., Birgisdottir B.E., Carlsson S., de Rooij S.R., Dyck R.F., Eriksson J.G., Falkner B., Fall C., Forsen T., Grill V., Gudnason V., Hulman S., Hyponen E., Jeffreys M., Lawlor D.A., Minami J., Mishra G., Osmond C., Power C., Rich-Edwards J.W., Roseboom T.J., Sachdev H.S., Syddall H., Thorsdottir I., Vanhala M., Wadsworth M., Yarbrough D.E. **Birth weight and risk of type 2 diabetes: a systematic review.** *JAMA* 2008 300(24):2886-2897.
25. Fran M.J., Bantle J.P., Beebe C.A., Brunzell J.D., Chiasson J.L., Garg A., Holzmeister L.A., Hoogwerf B., Mayer-Daviw E., Mooradian A.D., Purnell J.Q., Wheeler M. **Evidence-based nutrition principles and recommendationw for the treatment and prevention of diabetes and related complications.** *Diabetes Care* 2002 25(1):148-198
26. Kahn S.E.,Hull R.L., Utzschneider K.M. **Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes.** *Nature* 444(7121):840-846
27. Jeon C.Y., Lokken R. P., Hu F.B., van Dam R.M. **Physical activity of moderate intensity and risk of type 2 diabetes: a systematic review.** *Diabetes Care* 2007 30(3):744-752.
28. Baliunas D.O., Taylor B.J., Irving H., Roerecke M., Patra J., Mohapatra S., Rehm J. **Alcohol as a risk factor for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis.** *Diabetes Care* 2009 32(11):2123-2132
29. Psaltopoulou T., Ilias I., Alevizaki M. **The role of diet and lifestyle in primary, secondary, and tertiary diabetes prevention: a review of meta-analysis.** *Rev Diabet Stud.* 2010 7(1):26-35.
30. Le C., Jun D., Zhankun S., Yichun L., Jie T. **Socioeconomic differences in diabetes prevalence, awareness, and treatment in rural southwest China.** *Trop Med Int Health* 2011 16(9):1070-1076
31. Chang A.M.,Halter J.B. **Aging and insulin secretion.** *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003 284(1):E7-12.
32. Ding E.L., Song Y., Malik V.S., Liu S. **Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis.** *JAMA* 2006 295(11):1288-99.
33. Shai I.R., Jiang R., Minson J., Stampfer M. J., Willett W.C., Colditz G.A., Frank B.H. **Ethnicity, obesity and risk of type 2 diabetes in women: a 20-year follow-up study.** *Diabetes Care* 2006 29(7):1585-1590.
34. Dupuis J., Langenberg C., Prokopenko I., Saxena R., Soranzo N., Jackson A.U., Wheeler E., Glazer N.L. et al. **New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk.** *Nature Genetics* 2010 42(2):105-16.
35. Τούντας Χ. **Σακχαρώδης Διαβήτης Θεωρία και Πράξη** Εκδόσεις Επτάλοφος Αθήνα 1995.
36. Nelson D.L., Cox M.M. **Lehninger Principles of Biochemistry.** W.H. Freeman and Company New York 2008
37. American Diabetes Association. **Consensus Development Conference on Insulin Resistance.** *Diabetes Care* 1998 21(2):310-4
38. Baldwin S. A. **Mammalian passive glucose transporters: members of a ubiquitous family of active and passive transport proteins.** *Biochim Biophys Acta* 1993 1154(1):17-49.
39. Shimomura I., Matsuda M., Hammer R.E., Bashmakov Y., Brown M.S., Goldstein J.L. **Decreased IRS-2 and Increased SREBP-1c Lead to Mixed Insulin Resistance and Sensitivity in Livers of Lipodystrophic and ob/ob Mice.** *Molecular Cell* 2000 6(1):77-86
40. Spiegelman B.M., Flier J.S. **Obesity and the Regulation of Energy Balance.** *Cell* 104(4):531-543
41. O'Brien R.M., Granner D.K. **Regulation of gene expression by insulin.** *Physiol Rev* 1996 76(4):1109-61.
42. Inedjian P.B. **Mammalian glucokinase and its gene.** *Biochem J* 1993 293(1):1-16.
43. Magnuson M.A., Andreone T.L., Printz R.L., Koch S., Granner D.K. **Rat Glucokinase Gene: Structure and Regulation by Insulin.** *Proc Natl Acad Sci USA* 1989 86(13):4838-42.

44. Hanson R.W., Reshef L. **Regulation of Phosphoenolpyruvate Carboxykinase (GTP) gene expression.** Annual Review of Biochemistry 1997 66:581-611.
45. Flower M.T., Ntambi J.M., **Stearoyl-CoA desaturase and its relation to high-carbohydrate diets and obesity.** Biochimica et Biophys Acta 2009 1791(2):85-91.
46. Horton J.D. **Physiology: Unfolding Lipid Metabolism** Science 2008 320 (5882):1433-4.
47. Reaven G.M. **Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease.** Diabetes 1988 37(12):1595-607
48. Shulam G.I. **Cellular Mechanisms of Insulin Resistance.** J Clin Invest 2000 106(2):171-6.
49. Bulcao C., Ferreira S.R., Giuffrida F.M., Ribeiro-Filho F.F. **The new adipose tissue and adipocytokines.** Curr Diabetes Rev 2006 2(1):19-28.
50. Ahima R. S., Filier J.S. **Adipose tissue as an endocrine organ.** Trends Endocrinol Metab 2000 11(8):327-32.
51. Pradhan A.D., Manson J.E., Rifai N., Buring J.E., Ridker P.M. **C-reactive protein, interleukin 6 and risk of developing type 2 diabetes mellitus.** JAMA 2011 286(3):327-34.
52. Garvey W.T., Maianu L., Huecksteadt T.P., Birnbaum M.J., Molina J.M., Ciaraldi T.P. **Pretranslational suppression of a glucose transporter protein causes insulin resistance in adipocytes from patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and obesity.** J Clin Invest 1991 87(3):1072-81.
53. Ceriello A., Motz E. **Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited.** Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004 24(5):816-23.
54. American Diabetes Association, Bantle J.P., Wylie-Rosett J., Albright A.L., Apovian C.M., Clark N.G., Franz M.J., Hoogwerf B.J., Lichtenstein A.H., Mayer-Davis E., Mooradian A.D., Wheeler M.L. **Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes. A position statement of the American Diabetes Association.** Diabetes Care 2009 1:S61-78.
55. Μανίος Ι. **Διατροφική Αξιολόγηση: Διαιτολογικό & Ιατρικό Ιστορικό, Σωματομετρικοί, Κλινικοί & Βιοχημικοί Δείκτες** Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης 2006.
56. L.Kathleen Mahan, Sylvia Escott-Stump **Krause's Food, Nutrition, & Diet Therapy.** 11th Edition Saunders USA 2004.
57. van Belle T.L., Coppieters K.T., von Herrath M.G. **Type 1 diabetes: etiology, immunology, and therapeutic strategies.** Physiol Rev 2011 91(1):79-118.
58. Παναγιωτάκος Δ. **Αθηροσκλήρωση-Καρδιαγγειακή Νόσος: από την Παθοφυσιολογία στην Κλινική Πράξη.** Ελληνική Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης 1^ο Θερινό Σχολείο 2008 σελ. 91-112.
59. Alberti K.G., Eckel R.H, Grundy S.M., Zimmet P.Z., Cleeman J.L., Donato K.A., Fruchart J.C., James W.P., Loria C.M., Smith S.C.Jr., International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention, National Heart, Lung and Blood Institute, American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society and International Association for the Study of Obesity. **Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society and International Association for the Study of Obesity.** Circulation 2009 120(16):1640-5.
60. Knowler W.C., Barrett-Connor E, Fowler S.E., Hamman R.E., Lachin J.M., Walker E.A Nathan D.M., Diabetes Prevention program Research Group. **Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin.** N Engl J Med 2002 346(6):393-403.
61. Jacques P.F., Tucker K.L. **Are dietary patterns useful for understanding the role of diet in chronic disease?** Am J Clin Nutr 2001 73(1):1-2.
62. Fran M.J., Bantle J.P., Beebe C.A., Brunzell J.D., Chiasson J.L., Garg A., Holzmeister L.A., Hoogwerf B., Mayer-Davis E., Mooradian A.D., Purnell J.Q., Wheeler M: **Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications.** Diabetes Care 2002 25(1):148-98.

63. Vessby B., Unsitua M., Hermansen K., Riccardi G., Rivellese A.A., Tapsell L.C., Nalsen C., Berglund L., Louheranta A., Rasmussen B.M., Calvert G.D., Maffetone A., Pedersen E., Gustafsson I.B., Storlien L.H. **Substituting dietary saturated for monosaturated fat impairs insulin sensitivity in health men and women: the KANWU study.** *Diabetologia* 2001 44(3):312-9.
64. Samaha F.F., Iqbal N., Seshadri P., Chicano K.L., Daily D.A., McGrory J., Williams T., Williams M., Gracely E.J., Stern L. **A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity.** *N Engl J Med* 2003 348(21):2074-81.
65. Rabol R., Petersen K.F., Dufour S., Flannery C., Shulman G.L. **Reversal of muscle insulin resistance with exercise reduces postprandial hepatic de novo lipogenesis in insulin resistant individuals.** *Proc Natl Acad USA* 2011 108(33):13705-9.
66. Barclay A.W., Petocz P., McMillan-Price J., Flood V.M., Prvan T., Mitchell P., Brand-Miller J.C. **Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk, a meta-analysis of observational studies.** *Am J Clin Nutr* 2008 87(3):627-37.
67. Foster P.K., Holt S.H., Brand M.J. **International table of glycemic index and glycemic load values:2002.** *Am J Clin Nutr* 2002 76(1):5-56.
68. Jenkins D.J., Wolever T.M., Taylor R.H., Barker H., Fielden H., Baldwin J.M., Bowling A.C., Newman H.C., Jenkins A.L., Goff D.V. **Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange.** *Am J Clin Nutr* 1981 34(3):362-6.
69. Barclay A.W., Brand_Miller J.C., Wolever T.M. **Glycemic index, glycemic load, and glycemic response are not the same.** *Diabetes care* 2004 28(7):1839-40.
70. Liese A.D., Schulz M., Fang F., Wolever T.M., D'Agostino R.B. Jr., Sparks K.C., Mayer-Davis E.J. **Dietary glycemic index and glycemic load, carbohydrate and fiber intake, and measures of insulin sensitivity, secretion, and adiposity in Insulin Resistance Atherosclerosis Study.** *Diabetes Care* 2005 28(12):2832-8.
71. Ludwig D.S. **The glycemic index: physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease.** *JAMA* 2002 287(18):2414-23.
72. Letanoyx M., Tchobroutsky G., Slama G. **Insulinemic and glycemic indexes of six starch-rich foods taken alone and in a mixed meal by type 2 diabetes.** *Am J Clin Nutr* 1987 45(3):588-95.
73. Schulze M.B., Liu S., Rimm E.B., Manson J.E., Willet W.C., Hu F.B. **Glycemic index, glycemic load, and dietary fiber intake and incidence of type 2 diabetes in younger and middle-aged women.** *Am J Clin Nutr* 2004 80(2):348-356.
74. Stevens J., Ahn K., Juhaeri, Houston D., Steffan L., Couper D. **Dietary fiber intake and glycemic index and incidence of diabetes in African-American and white adults: the ARIC study.** *Diabetes Care* 2002 25(10):1715-21.
75. Liese A.D., Roach A.K., Sparks K.C., Marquart L., D'Agostino R.B. Jr, Mayer-Davis E.J. **Whole-grain intake and insulin sensitivity: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study.** *Am J Clin Nutr* 2003 78(5):965-71.
76. Bornet F.R., Costagliola D., Rizkalla S.W., Blayo A., Fontvielle A.M., Haardt M.J.,
77. Jenkins D.J., Wesson V., Wolever T.M., Jenkins A.L., Kalmusky J., Guidici S., Csima A., Josse R.G., Wong G.S. **Wholemeal versus wholegrain breads: proportion of whole or cracked grain and the glycemic response.** *Br Med J* 1988 297(6654):958-60.
78. Liliejeberg H., Granfeldt Y., Bjorck I. **Metabolic responses to starch in bread containing intact kernels versus milled flour.** *Eur J Clin Nutr* 1992;46(8):561-75.
79. Meyer K.A., Kushi L.H., Jacobs D.R.Jr, Slavin J., Sellers T.A., Folsom A.R. **Carbohydrates, dietary fiber, and incident type 2 diabetes in older women.** *Am J Clin Nutr* 2000 71(4):921-30.
80. Nettleton J.A., McKeon N.M., Kanoni S. et al. **Interactions of dietary whole-grain intake with fasting glucose and insulin related genetic loci in individuals of European descent: a meta-analysis of 14 cohort studies.** *Diabetes Care* 2010 33(12):2684-2691.

81. Salmeron J., Hu F.B., Manson J.A., Stampfer M.J., Colditz G.A., Rimm E.B., Willett W.C. **Dietary fat intake and the risk of type 2 diabetes in women.** *Am J Clin Nutr* 2001 73(6):1019-26.
82. Vessby B., Aro A., Skarfors E., Berglund L., Salminen I., Lithell H. **The risk to develop NIDDM is related to the fatty acid composition of the serum cholesterol esters.** *Diabetes* 1994 43(11):1353-7.
83. Laaksonen D.E., Lakka T.A., Lakka H.M., Nyyssonen K., Rissanen T., Niskanen L.K., Salonen J.T. **Serum fatty acid composition predicts development of impaired fast-ing glycaemia and diabetes in middle-aged men.** *Diabetic Med* 2002 19(6):456-64.
84. Wang L., Folsom A.R., Zheng Z., Pankow J.S., Eckfeldt J.H, ARIC Study Investigators. **Plasma fatty acid composition and incidence of diabetes in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study.** *Am J Clin Nutr* 2003 78(1):91-8.
85. Hu F.B., van Dam R.M., Liu S. **Diet and risk of type II diabetes: the role of types of fat and carbohydrate.** *Diabetologia* 2002 44(7):805-17.
86. Meyer K.A., Kushi L.H., Jacobs D.R., Folsom A.R. **Dietary fat and incidence of type 2 diabetes in older Iowa women.** *Diabetes Care* 2001 24(9):1528-35.
87. Marshall J.A., Bessesen D.H. **Dietary fat and the development of type 2 diabetes.** *Diabetes Care* 2002 25(3):620-2.
88. van Dam R., Willet W.C., Rimm E.B., Stampfer M.J., Hu F.B. **Dietary fat and meat intake in relation to risk of type 2 diabetes in men.** *Diabetes Care* 2002 25(3):417-24.
89. Vessby B., Uusitupa M., Hermansen K., Riccardi G., Rivellese A.A., Tapsell L.C., Nansen C., Berglund L., Louheranta A., Rasmussen B.M., Calvert G.D., Maffetone A., Pedersen E., Gustafsson I.B., Storlien L.H., KANWU Study. **Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in health men and women: The KANWU Study.** *Diabetologia* 44(3)312-9.
90. Vessby B., Gustafsson I.B., Boberg J., Karistrom B., Lithell H., Werner I. **Substituting polyunsaturated for saturated fat as a single change in a Swedish diet: effects on serum lipoprotein metabolism and glucose tolerance in patients with hyperlipoproteinaemia.** *Eur J Clin Invest* 1980 10(3):193-202.
91. Summers L.K., Fielding B.A., Bradshaw H.A., Illic V., Beysen C., Clark M.L., Moore N.R., Frayn K.N. **Substituting dietary saturated fat with polyunsaturated fat changes abdominal fat distribution and improves insulin sensitivity.** *Diabetologia* 2002 45(3):369-77.
92. Feskens E.J. **Can diabetes be prevented by vegetable fat?** *Diabetes Care* 2001 24(9):1517-8.
93. Friedberg C.E., Janssen M.J., Heine R.J., Grobbee D.E. **Fish oil and glycemic control in diabetes. A meta-analysis.** *Diabetes Care* 1998 21(4):494-500.
94. Montori V.M., Farmer A., Wolan P.C., Dinneen S.F. **Fish oil supplementation in type 2 diabetes: a quantitative systematic review.** *Diabetes Care* 2000 23(9):1407-15.
95. Riserus U., Willet W.C., Hu F.B. **Dietary fats and prevention of type 2 diabetes.** *Prog Lipid Res* 2009 48(1):44-51.
96. Swinburn B.A., Metcalf P.A., Ley S.J.. **Long-term (5-year) effects of a reduced-fat diet intervention in individuals with glucose intolerance.** *Diabetes Care* 2001 24(4):619-24.
97. Heilbronn L.K., Noakes M., Clifton P.M. **Effect of energy restriction, weight loss, and diet composition on plasma lipids and glucose in patients with type 2 diabetes.** *Diabetes Care* 1999 22(6):889 -95
98. Parker B., Noakes M., Luscombe N., Clifton P. **Effect of a high-protein, high-monounsaturated fat weight loss diet on glycemic control and lipid levels in type 2 diabetes.** *Diabetes Care* 2002 25(3):425-30.
99. Collier G., McLean A., O'Dea K. **Effect of co-ingestion of fat on the metabolic responses to slowly and rapidly absorbed carbohydrate.** *Diabetologia* 1984 26(1):50-4.
100. Gannon M.C., Nuttall F.Q., Westphal S.A., Seaquist E.R. **The effect of fat with carbohydrate on plasma glucose, insulin, C-peptide and triglycerides in normal male subjects.** *J Am Coll Nutr* 1993 12(1):36-41.

101. Gannon M.C., Ercan N., Westphal S.A., Nuttall F.Q. **Effect of added fat on the plasma glucose and insulin response to ingested potato in individuals with NIDDM.** *Diabetes Care* 1993 16(6):874-80.
102. Gannon M.C., Nuttall F.Q., Saeed A., Jordan K., Hoover H. **An increase in dietary protein improves the blood glucose response in persons with type 2 diabetes.** *Am J Clin Nutr* 2003 78(4):734-41.
103. Gannon M.C., Nuttall F.Q. **Effect of a high-protein, low-carbohydrate diet on blood glucose control in people with type 2 diabetes.** *Diabetes* 2004 53(9):2375-82.
104. Mooradian A.D., Failla M., Hoogwerf B., Maryniuk M., Wylie-Rosett J. **Selected vitamins and minerals in diabetes.** *Diabetes Care* 1994 17(5):464-79.
105. Cefalu W.T., Hu F.B. **Role of chromium in human health and in diabetes.** *Diabetes Care* 2004 27(11):2741-51.
106. Ryan G.J., Wanko N.S., Redman A.R., Cook C.B. **Chromium as adjunctive treatment for type 2 diabetes.** *Ann Pharmacother* 2003 37(6):876-85.
107. Gunton J.E., Cheung N.W., Hitchman R., Hams G., O'Sullivan C., Foster-Powell K., McElduff A. **Chromium supplementation does not improve glucose tolerance, insulin sensitivity, or lipid profile: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial of supplementation in subjects with impaired glucose tolerance.** *Diabetes Care* 2005 28(7):712-3.
108. Kleefstra N., Houweling S.T., Jansman F.G., Groenier K.H., Gans R.O., Meyboom-de Jong B., Bakker S.J., Bilo H.J. **Chromium treatment has no effect in patients with poorly controlled, insulin-treated type 2 diabetes in an obese Western population: a randomized, double-blind, placebo controlled trial.** *Diabetes Care* 2006 29(3):521-5.
109. Althuis M.D., Jordan N.E., Ludington E.A., Wittes J.T. **Glucose and insulin responses to dietary chromium supplements: a meta-analysis.** *Am J Clin Nutr* 2002 76(1):14855.
110. Hjellvik V., Tverdal A., Strom H. **Boiled coffee intake and subsequent risk for type 2 diabetes.** *Epidemiology* 2011 22(3):418-21.
111. Van Dam R.M., Dekker J.M., Nijpels G., Stehouwer C.D., Bouter L.M., Heine R.J., Hoorn study. **Coffee consumption and incidence of impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetes: the Hoorn Study.** *Diabetologia* 2004 47(12):2152-9.
112. Huxley R., Lee C.M., Barzi F., Timmermeister L., Czernichow S., Perkovic V., Grobbee D.E., Batty D., Woodward M. **Coffee, decaffeinated coffee, and tea consumption in relation to incident type 2 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis.** *Arch Intern Med* 2009 169(22):2053-63.
113. Malik V.S., Popkin B.M., Bray G.A., Despres J.P., Willett W.C., Hu F.B. **Sugar-sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes: a meta-analysis.** *Diabetes Care* 2010 33(11):2477-83.
114. Colberg S.R., Sigal R.J., Fernhall B., Regensteiner J.G., Blissmer B.J., Rubin R.R., Chasan-Taber L., Albright A.L., Braun B, American College of Sports Medicine, American Diabetes Association. **Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement.** *Diabetes Care* 2010 33(12):2692-6
115. Jeon C.Y., Lokken R.P., Hu F.B., van Dam R.M. **Physical activity of moderate intensity and risk of type 2 diabetes: a systematic review.** *Diabetes Care* 30(3):744-52.
116. Norris S.L., Zhang X., Avenell A., Gregg E., Bowman B., Schmid C.H., Lau J. **Longterm effectiveness of weight-loss interventions in adults with pre-diabetes: a review.** *Am J Prev Med* 2005 28(1):126-39.
117. Klein S., Shearf N.F., Pi-Sunyer X., Daly A., Wylie-Rosett J., Kulkarni K., Clark N.G. American Diabetes Association, North American Association for the study of Obesity, American Society for Clinical Nutrition. **Weight management of type 2 diabetes: rationale and strategies: a statement of the American Diabetes Association for the North American Association for the study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition.** *Diabetes Care* 2004 27(8):2067-73.

118. Norris S.L., Zhang X., Avenell A., Gregg E., Schmid C.H., Kim C., Lau J. **Efficacy of pharmacotherapy for weight loss in adults with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis.** Arch Intern Med 2004 64(13):1395-404.
119. Buchwald H., Avidor Y., Braunwald E., Jensen M.D., Pories W., Fahrbach K., Schoelles K. **Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis.** JAMA 2004 292:1724-37.
120. Μανιός Ι. Διατροφική Αξιολόγηση: Διαιτολογικό & Ιατρικό Ιστορικό, Σωματομετρικοί, Κλινικοί & Βιοχημικοί Δείκτες Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης Αθήνα 2006.
121. Howard A.A., Arnsten J.H., Gourevitch M.N. **Effect of alcohol consumption on diabetes mellitus: a systematic review.** Ann Intern Med 2004 140(3):211-9.
122. Rimm E.B., Williams P., Fosher K., Criqui M., Stampfer M.J. **Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: a meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors.** BMJ 1999 319(7224):1523-8.
123. Imhof A., Froehlich M., Brenner H., Boeing H., Pepys M.B., Koenig W. **Effect of alcohol consumption on systemic markers of inflammation.** Lancet 2001 357(9258):763-7.
124. Zhang L., Curhan G.C., Hu F.B., Rimm E.B., Forman J.P. **Association between passive and active smoking and incident type 2 diabetes in women.** Diabetes Care 2011 34(4):892-7.
125. Kowall B., Rathman W., Strassburger K., Heier M., Holle R., Throrand B., Giani G., Peters A., Meisinger C. **Association of passive and active smoking with incident type 2 diabetes mellitus in the elderly population: the KORA S4/F4 cohort study.** Eur J Epidemiol 2010 25(6):393-402.
126. Beziaud F., Halimi J.M., Lecomte P., Vol S., Tichet J. **Cigarette smoking and diabetes mellitus.** Diabetes Metab 2004 30(2):161-6.
127. Hur H.W., Kim H.C., Nam C.M., Jee S.H., Lee H.C., Such I. **Smoking cessation and risk of type 2 diabetes mellitus: Korea Medical Insurance Corporation Study.** Eur J Cardiovasc Rehabil 2007 14(2):244-9.
128. Rafalson L., Donahue R.P., Dmochowski J., Rejman K., Dorn J., Trevisan M. **Cigarette smoking is associated with conversion from normoglycemia to impaired fasting glucose: the Western New York Health Study.** Ann Epidemiol 2009 19(6):364-71.
129. Bamia C., Orfanos P., Ferrari P., Overvad K., Hundborg H.H., Olsen A., Kesse E. et al. **Dietary patterns among older Europeans: The EPIC-Elderly study.** Br J Nutr 2005 94(1):100-13.
130. Yamaoka K., Tango T. **Efficacy of lifestyle education to prevent type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials.** Diabetes Care 2005 28(11):2780-6.
131. Papadopoulos A.A., Ikonomakis E., Kontodimopoulos N., Frydas A., Niakas D. **Assessment of health-related quality of life for diabetic patients type 2.** Archives of Hellenic Medicine 2007, 24(1):66-74.
132. Pierce M., Keen H., Bradley C. **Risk of diabetes in offspring of parents with non-insulin-dependent diabetes.** Diabet Med 1995 12(1):6-13.
133. Poulsen P., Kyvik K.O., Vaag A., Beck-Nielsen H. **Heritability of type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and abnormal glucose tolerance: a population-based twin study.** Diabetologia 1999 42(2):139-45.
134. Hariri S., Yoon P.W., Qureshi N., Valdez R., Scheuner M.T., Khoury M.J. **Family history of type 2 diabetes: a population-based screening tool for prevention?** Genet Med 2006 8(2):102-108.
135. Farrelly D., Brown K.S., Tieman A., Ren J., Lira S.A., Hagan D., Gregg R., Mookhtiar K.A., Hariharan N. **Mice mutant for glucokinase regulatory protein exhibit decreased liver glucokinase: a sequestration mechanism in metabolic regulation.** Proc Natl Acad Sci USA 1999 96(25):14511-6.
136. Martin C.C., Bischof L.J., Bergman B., Hornbuckle L.A., Hilliker C., Frigeri C., Wahl D., Svitec C.A., Wong R., Goldman J.K., Oeser J.K., Lepretre F., Froguel P., O'Brien R.M., Hutton J.C. **Cloning and characterization of the human and rat islet-specific glucose-6-phosphate catalytic subunit-related protein (IGRP) genes.** J Biol Chem 2001 276(27):25197-207.

137. Holz G.G., Heart E., Leech C.A. **Synchronizing Ca²⁺ and cAMP oscillations in pancreatic b-cells: a role for glucose metabolism and GLP-1 receptors? Focus on “Regulation of cAMP dynamics by Ca²⁺ and G protein-coupled receptors in the pancreatic b-cell: a computational approach”.** *Am J Physiol Cell Physiol* 2008 294(1):C4-6.
138. Prokopenko I., et al. **Variants in MTNR1B influence fasting glucose levels .** *Nat Genet* 2009 41 77-81.
139. Lyssenko V. et al. **Common variant near MTNR1B associated with increased risk of type 2 diabetes and impaired early insulin secretion.** *Nat. Genet* 2009 41, 82-88.
140. Bouatia-Naji N. et al. **A variant near MTNR1B is associated with increased fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes risk.** *Nat. Genet* 2009 89-94.
141. Riesch P.B. et al. **Glucose and carbachol generate 1,2diacylglycerols by different mechanisms in pancreatic islets.** *J. Clin Invest* 1988 81 1154-61.
142. Prentki M. et al. **Ca²⁺, cAMP, and phospholipid-derived messengers in coupling mechanisms of insulin secretion.** *Physiol.* 1987 Rev.67 1185-1248.
143. Drucker D.J. et al. **The role of gut hormones in glucose homeostasis.** *J. Clin Invest.* 2007 117 24-32.
144. Rorsman P. et al. **Activation by adrenaline of a low-conductance G protein-dependent K⁺ channel in mouse pancreatic b cells.** *Nature* 1991 349 77-79.
145. Keane D. et al. **Saturated and unsaturated (including arachidonic acid) non-esterified fatty acid modulation of insulin secretion from pancreatic b-cells.** *Biochem. Soc. Trans* 2008 36 955-958.
146. Kume K. et al. **mCRY1 and mCRY2 are essential components of the negative limb of the circadian clock feedback loop.** *Cell* 1999 98 193-205.
147. Santer R. et al. **Mutations in GLUT2, the gene for the liver-type glucose transporter, in patients with Fanconi-Sickel syndrome.** *Nat. Genet* 1997 17 324-6.
148. Kim Y.S. et al. **GLIS3, a novel member of the GLIS subfamily of Kruppel-like zinc finger proteins with repressor and activation functions.** *Ncleic Acids Res.* 2003 31 5513-25.
149. Senee V. et al. **Mutations in GLIS3 are responsible for a rare syndrome with neonatal diabetes mellitus and congenital hypothyroidism.** *Nat. Genet.* 2006 38, 682-687.
150. Song K.H. et al. **A prospero-related homeodomain protein is a novel co-regulator of hepatocyte nuclear factor 4 α that regulates the cholesterol 7 α – hydroxylase gene.** *J. Biol. Chem* 2006 281 10081-88.
151. Warton K. et al. **A novel gene family induced by acute inflammation in endothelial cells.** *Gene* 2004 342 85-95.
152. Seve M. et al. **In silico identification and expression of SLC30 family genes: an expressed sequence tag data mining strategy for the characterization of zing transporters’ tissue expression.** *BMC Genomics* 2004 5(1):32.
153. Clemmons D.R. et al. **Role of insulin-like growth factor in maintaining normal glucose homeostasis.** *Horm Res.* 2004 62(1):77-82.
154. Tong Y. et al. **Association between TCF7L2 gene polymorphisms and susceptibility to type 2 diabetes mellitus: a large Human Genome Epidemiology (HuGE) review and meta-analysis.** *BMG Med Genet* 10:15.
155. Jetton T.L. et al. **Analysis of upstream glucokinase promoter activity in transgenic mice and identification of glucokinase in rare neuroendocrine cells in the brain and gut.** *J Biol Chem* 1994 269:3641-54.
156. Matschinsky F.M. et al. **Regulation of pancreatic beta-cell glucokinase: from basics to therapeutics.** *Diabetes* 2002 51(3):S394-S404.
157. Spyer G. et al. **Is glucokinase the hypothalamic glucose sensor?** *Diabet Med* 2000 17(1):A77.
158. Sorenson R.L. et al. **Immunohistochemical evidence for the presence of glucokinase in the gonodotropes and thyrotropes of the anterior pituitary gland of rat and monkey.** *J Histicem Cytochem* 2007 55:555-6.

159. Thomson K.L. et al. **Identification of 21 novel glucokinase (GCK) mutations in UK and European Caucasians with maturity onset diabetes of young (MODY).** Hum Mutat 2003 22:417.
160. Weedon M.N. et al. **A common haplotype of the glyco kinase gene alters fasting glucose and birth weight: association in six studies and population genetic analyses.** Am J Hum Genet 2006 79:991-1001.
161. Weedon M.N. et al. **Genetic regulation of birth weight and fasting glucose by a common polymorphism in the islet cell promoter of the glucokinase gene.** Diabetes 2005 54:576-81.
162. Ludwig M.G. et al. **Characterization of the human adenylyl cyclase gene family: cDNA, gene structure, and tissue distribution of nine isoforms.** J Recept Signal Transduct Res 2002 22(1-4):79-110
163. Freathy R.M. et al. **Variants in ADCY5 and near CCNL1 are associated with fetal growth and birth weight.** Nat Genet 2010 42(5):430-5.
164. Saxena A. et al. **Genetic variation in GIPR influences the glucose and insulin responses to an oral glucose challenge.** Nat Genet 2010 42(2):142-8.
165. Kant A.K. **Indexes of overall diet quality: a review.** J Am Diet Assoc 1996 96:785-91.
166. Hu F.B. **Dietary pattern analysis: a new direction in nutrition epidemiology.** Curr Opin Lipidol 2002 13:309.
167. Huijbregts P. et al. **Dietary pattern and 20 year mortality in elderly men in Finland, Italy, and Netherlands: longitudinal cohort study.** BMJ 1997 315(7099):13-7.
168. Dubois L. et al. **The choice of a diet quality indicator to evaluate the nutritional health of populations.** Public Health Nutr 2000 3:357-65.
169. Maynard M. et al. **Selecting a healthy diet score: lessons from a study of diet and health in early old age (the Boyd Orr Cohort).** Public Health Nutr 2005. 8:321-26.
170. Streiner D.L. et al. **Health measurement scales: a practical guide to their development and use.** Oxford, Oxford University Press.2008
171. Hann C.S. et al. **Validation of the Healthy Eating Index with use of plasma biomarkers in a clinical sample of women.** Am J Clin Nutr. 2001 74:479-86.
172. Fung T.T. et al. **Diet-quality scores and plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction.** Am J Clin Nutr 2005 82:163-73.
173. Kant A.K. et al **A comparison of three dietary pattern indexes for predicting biomarkers of diet and disease.** J Am Coll Nutr. 2005 24:294-35.
174. Alberti F.A. et al. **Mediterranean Adequacy Index of Italian diets.** Public Health Nutr 2004 7:937-41.
175. Bach A. et al. **The use of indexes evaluating the adherence to the Mediterranean diet in epidemiological studies: a review.** Public Health Nutr. 2006 9(1):132-46.
176. Cade J. et al. **Development, validation and utilization of food-frequency questionnaires – a review.** Public Health Nutr 2002 5(4):567-87.
177. Willet W.C. et al. **Reproducibility and validity of a semiquantitative food frequency questionnaire.** Am J Epidemiol 1985 122:51-65.
178. Miller S.A. et al. **A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells.** Nucleic Acids res 1988 16:1215.
179. Cobb K. **Microarrays: The Search for meaning in a vast sea of data.** Biomedical Computation Review Fall 2006. www.biomedicalcomputationreview.org
180. McCarthy M.I. et al. **Genomics, type 2 diabetes, and obesity.** N Engl J Med 2010 363(24):2339-50.
181. Qi L. et al. **Interactions between genetic factors that predict diabetes and dietary factors that ultimately impact on risk of diabetes.** Curr Opin Lipidol 2010 21(1):31-7.
182. Robertson R.P. et al. **Glucose toxicity in beta cells: type 2 diabetes, good radicals gone bad, and the glutathione connection.** Diabetes 2003 52:581-87.
183. Yki-Jarvinen H. et al. **Glucose toxicity.** Endor Rev 1992 13:415-31.

ΠΑΡΑΜΕΡΙΣΕ, ΓΙΑΤΙ ΜΟΥ ΚΟΒΕΙΣ ΤΟΝ ΗΛΙΟ

(«Αποσκότησων με» ΔΙΟΓΕΝΗΣ περί τα 380 π.χ.)